

**CONTROLLED AND SUSTAINED NEW COMPOSITION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION****Publication number:** JP11152224**Publication date:** 1999-06-08**Inventor:** CARRARA DARIO**Applicant:** PERMATEC TECH AG (CH)**Classification:**

**- international:** *A61K9/00; A61K9/70; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/30; A61L15/58; A61K9/00; A61K9/70; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/30; A61L15/16; (IPC1-7): A61K9/70; A61K9/00; A61K47/30*

**- European:** *A61K9/70E; A61K47/10; A61K47/12; A61L15/58*

**Application number:** JP19980263649 19980917**Priority number(s):** IT1997MI02106 19970917**Also published as:**

EP0913158 (A1)  
US6231885 (B1)  
ZA9808421 (A)  
CA2247767 (A1)  
EP0913158 (B1)

more &gt;&gt;

**Report a data error he****Abstract of JP11152224**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a prescription which shows suitable percutaneous invasion-increasing effect on many activators. **SOLUTION:** The patch for percutaneous administration which includes a medicine passing through the controlled-release system is mainly composed of A, B and C. A a soft liner material layer, B: an adhesive layer comprising the below-stated medicines, a pressure-sensitive adhesive polymer matrix, a bond-improving agent, a finder which are composed of a first component containing a saturated fatty acid or an aliphatic alcohol of the formula;  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  or  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$  [ $n$  is an integer of 6-16], respectively, and a second component containing a saturated fatty acid or an aliphatic alcohol of the formula;  $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{COOH}$  or  $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{CH}_2\text{OH}$  [ $n$  is an integer of 8-22], respectively, in which the chain length of the first component is different from that of the second component, a medicinal vehicle and an additive selected from the group consisting of a solution agent, an antioxidant, a preservative and these mixtures, C: a protective liner is removed in use.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-152224

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月8日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 9/70	3 4 1	A 6 1 K 9/70 3 4 1
9/00		9/00 V
		F
47/30		47/30 B
審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 31 頁)		

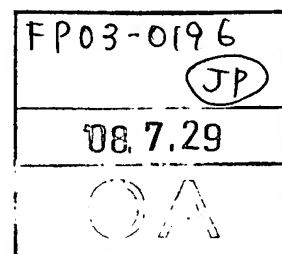
(21) 出願番号	特願平10-263649	(71) 出願人	598127538
(22) 出願日	平成10年(1998) 9月17日		バーマテック テクノロジー アクチェン ゲゼルシャフト
(31) 優先権主張番号	M I 9 7 A 0 0 2 1 0 6		スイス国、6301 ツーク、グリエンバフシ ュトラッセ 17
(32) 優先日	1997年9月17日	(72) 発明者	ダリオ カルララ
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		アルゼンチン国、ブエノス アイレス、ハ ーリングム (1686)、デブシー 1978
		(74) 代理人	弁理士 山下 穰平

(54) 【発明の名称】 制御されかつ持続した経皮性投与用新規組成物

(57) 【要約】

【課題】 多数の活性剤に対して適切な経皮性の侵入増強効果を示す処方を提供する。

【解決手段】 主にA)、B)、C)からなる制御された放出系を通る薬剤の経皮性投与用貼薬：A) 柔軟な裏材層； B) 下記を含有してなる付着層； \* 感圧付着ポリマーマトリックス、\* 結合改良剤、\* 粘着剤、\* それぞれ式 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-\text{COOH}$  または $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ここで $n$ は 6~16 の整数、で表される飽和脂肪酸または脂肪族アルコールの第1成分と、それぞれ式 $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{COOH}$  または $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ここで $n$ は 8~22 の整数、で表される飽和脂肪酸または脂肪族アルコールの第2成分とからなり、第1成分の鎖長が第2成分の鎖長と異なる増強剤の組み合わせ、\* 薬剤ビヒクル、溶解剤、酸化防止剤、保存剤、及びそれらの混合物からなる群より選ばれた添加剤； C) 使用時に除去される保護ライナー。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 主に下記A)、B)、C)からなる制御された放出系を通る薬剤の経皮性投与用貼薬：

A) 経皮性投与されるべき薬剤を実質的に浸透させない柔軟な裏材層；

B) 下記を含有してなる付着層；

\* 架橋または非架橋のアクリル酸エステルと酢酸ビニルの共重合体、シリコン樹脂及びポリイソブチレンからなる群より選ばれた感圧付着性ポリマーマトリックス、

\* セルロースアルキルエステル及び水素化アルキルエステル、ポリビニルピロリドン、アラビア、キサントラン及びグアガムのような天然ゴム、エチレンオキサイド/プロピレンオキサイド共重合体、多官能アリルエーテルで部分架橋され、遊離 -COOH基を 56%~68% 含有するアクリル酸重合体、及びいくつかのアルキル基が四級化アミノ基を含有するメタクリル酸アルキルエステル共重合体からなる群より選ばれた結合改良剤、

\* グリセロールエステルまたはペンタエリスリトールエステルの形態のロジン及び水素化ロシンからなる群より選ばれた粘着剤、

\* それぞれ式 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  または $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ここで $n$ は 6~16の整数、で表される飽和脂肪酸または脂肪酸アルコールの第1成分と、それぞれ式 $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{COOH}$ または $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ここで $n$ は 8~22の整数、で表される単不飽和脂肪酸または脂肪酸アルコールの第2成分とからなり、第1成分の鎖長が第2成分の鎖長と異なる浸透増強剤の組み合わせ、

\* 活性剤としての1種またはそれ以上の薬剤

\* 薬剤ビヒクル、溶解剤、酸化防止剤、保存剤、及びそれらの混合物からなる群より選ばれた添加剤；

C) 使用時に除去される保護ライナー。

【請求項2】 付着層(B)の成分が、付着層(B)の全重量に対して重量%で以下の量存在する請求項1記載の薬剤の経皮性投与用貼薬、

\* 20%~85% w/w の付着性ポリマーマトリックス、

\* 5%~25% w/w 粘着性樹脂

\* 浸透増強剤：3%~18% w/w の第1成分及び3%~18% w/w の第2成分、

\* 0.5%~15% w/w の薬剤、

\* 5% w/w以下の結合改良剤。

【請求項3】 保護ライナー(C)がシリコン層で被覆されているポリエチレンまたはポリエステルフィルムからなる請求項1記載の薬剤の経皮性投与用貼薬。

【請求項4】 増強剤の組み合わせが、付着層(B)の全重量に対して3%~18% w/w のラウリン酸またはラウリルアルコールと3%~18% w/wのオレイン酸またはオレイルアルコールとからなる請求項1記載の薬剤の経皮性投与用貼薬。

【請求項5】 結合改良剤がエチルセルロースである請求項1記載の薬剤の経皮性投与用貼薬。

【請求項6】 裏材層(A)がアルミニウムホイルのラミネートが選択できる、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレートから選ばれたポリマーのフィルムからなる請求項1記載の薬剤の経皮性投与用貼薬。

【請求項7】 感圧付着性ポリマーがDuro Tak 87-2852である請求項1記載の薬剤の経皮性投与用貼薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、浸透増強剤としての2種またはそれ以上の異なる鎖長の脂肪酸または脂肪酸アルコールの組み合わせを含有してなる、制御されかつ持続した薬剤の経皮性投与用新規組成物に関する。

【0002】本発明は、長期間経皮性経路により活性剤の投与に有用な、良好な付着特性と低い刺激性を有する単一層の処方を開示する。治療の効果のある系の濃度を確実にする浸透速度において、活性剤またはそれらの組み合わせを投与する処方。この処方は、表皮の最外層の障壁性を最小にし、持続しかつ制御された浸透速度を提供する規定量の化学物質を含有する。該化学物質は、オレイン酸、パルミトレイン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸などの脂肪酸、オレイルアルコール、パルミチルアルコール、ミリスチルアルコール、ラウリルアルコール、 $n$ -デカノールなどの脂肪酸アルコールである。この処方は、長期間良好な付着性と低い刺激性を確実にする規定量の化学物質を含有する。

【0003】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】薬剤の経皮性投与及び侵入増強剤の使用に関して利用できる多くの特許及び刊行物があるが、出願人は、適切な付着特性を伴う単一層の経皮性デバイスの侵入増強剤組成物及び薬剤の経皮性投与にこのような組成物を用いることに関するいかなる従来技術も知らない。本発明は、特に、結合性の不足を避けるために規定量のセルロース誘導体（エチルセルロース）のような化学物質を含有する付着性マトリックス中に鎖長の異なる脂肪酸と脂肪酸アルコールの増強剤の組み合わせに基づく新規組成物に関する。この処方は、薬剤またはその混合物の経皮性投与に好適であり、7日までの長期間時間薬剤の治療に有用な濃度を提供しようとするものである。

【0004】経皮性受け渡しは薬剤吸収に厳密な管理を許すので、薬剤が入ることの港としての皮膚の使用は唯一のポテンシャルを示す。例えば、胃腸管からの、酸性の変化、固有運動性、食物の内容を含む予言しがたい吸収を引き起こすことが可能なファクターを避ける。また、肝臓による薬剤の最初の代謝を避ける。このように、皮膚を通しての管理された薬剤の入りは、薬剤の高血液濃度を達成する。

【0005】経皮性受け渡しは、特に慢性疾患の患者に利益がある。このような患者の多くには、不快な症候を

繰り返し引き起こす薬物のいく日かの毎日の投与を必要とする摂生に伴う困難がある。彼らは、同じ薬剤が、頻繁な適用を必要とせず、ある場合には、1週間に1回か2回ですみ不利なできごとが減少する経皮性システムで投与されたならもっと受け入れ易いことを発見した。

【0006】単一層の経皮性薬剤受け渡しシステムは、薬剤の感圧付着性処方中への合体を含む。感圧付着剤は、効果的に皮膚に付着して、そして感圧付着剤から薬剤を患者の皮膚を通して血流中に移動することを許さなければならない。

【0007】薬剤の経皮性投与は、いくつかの治療的及び素直さで伝統的な投与の経路に勝ることを示す。しかしながら、この療法の大きな欠点は、皮膚を横切って運ぶことができる薬剤の量に限界があることである。この限界はいくつかのファクターに依る。皮膚には自然に防護障壁性があるので、たいいていの化合物の皮膚を通して運ぶ速度は極めて遅い。

【0008】経皮性吸収の速度は、油／水分離係数、薬剤の極性及びそのイオン化の程度、その溶解性、分子量、揮発性、濃度及び薬剤ビヒクルの性質により影響を受ける。

【0009】角質層の障壁特性克服及び活性剤の経皮性吸収を容易にするために、アゾン(azone)、グリコール、ピロリドン、脂肪族アルコール、脂肪酸及びそれらのエステルのような侵入増強剤として多くの化合物が Mollgaard in "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", Marcel Dekker, New York 1993, pages 229-242により述べられている。

【0010】増強剤の挙動は、侵入薬剤及び経皮性デバイスの設計に依っている。それは、by Hori, Satoh and Maibach in "Percutaneous Absorption", Marcel Dekker, New York 1989, pages 197-211により引用されるように、与えられた増強剤が全ての薬剤の吸収を増加させる必要はないことである。

【0011】それは、多くの実施例で2種またはそれ以上の浸透増強剤の混合物が経皮性吸収増強において共働のふるまいをすることを示した科学文献から抜粋することができる。

【0012】本当の共働効果は、浸透増強剤の組み合わせが、単独で用いた各々の成分の個々の応答を追加していったものよりも大きな効果を引き出す場合に達成される。しかしながら、実際上の理由のため、限界は2種またはそれ以上の浸透増強剤の混合物が互いに良く働いて皮膚を通した薬剤の運搬を増加させる全ての実施例に広がっている。

【0013】Cooper (1984) は、ポリエチレングリコールとオレイン酸の組み合わせが、各々の増強剤単独に比べてサルチル酸の浸透を増加することを示した。Aungst 等(1986)は、試験管内研究でのナロキソン吸収に対する浸透増強剤の効果は、ビヒクルの組み合わせはビヒクル

単独よりも増進することを示す、ビヒクル依存であることを示した。

【0014】Green, Guy及びHadgraft (1988) は、オレイン酸とラウリン酸が使用されて多くの荷電または非荷電の分子に対して人間の皮膚の浸透性を増加させることを報告した。

【0015】脂肪酸はいくつかの薬剤の経皮性受け渡しに対して効果的な侵入増強剤として述べられている。Goldan et al. (1987)は、仮定する。脂肪酸のおおよその増強メカニズムは、角質層のバックされた脂質の崩壊及びこれからの浸透への拡散抵抗の減少を介していると仮定した。

【0016】これに対して、Kadir 等 in "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", Marcel Dekker, New York 1993, pages 215-227は、いくつかの増強剤のふるまいの様式はまだ明らかになっていないが、多くの研究では、一方の皮膚障壁特性に対するそれらの直接の効果と、他方のビヒクル中の侵入種の熱力学的活性に対するそれらの効果との間で区別する努力はされていないと主張する。全く、経皮性処方中の合体浸透増強剤は、マトリックス中の薬剤の熱力学的活性を変え、それによって「押し」効果をポジティブまたはネガティブに導くようである。付け加えれば、いくつかの浸透増強剤は角質層のより高く命令された細胞内脂質構造に侵入し、脂質アシル鎖のモビリティを増加させることにより抵抗を減少させ、このようにして「引き」効果を提供するようである。

【0017】今では、脂肪酸とアルコールが皮膚の浸透性を増加させるメカニズムは、角質層の細胞内脂質と相互作用することを含むことであることが良く受け入れられている。脂質生層の交代が微分走査熱量計(DSC)及びフーリエ赤外分光計(FTIR)を用いて評価されている。これらの方法は、増強システムが角質層の命令された生層(biolayers)の層板構造の破壊を引き起こし、細胞内媒体の流動化を増加させることを示す。Mollgaard in "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", Marcel Dekker, New York 1993, pages 229-242が述べているように、多分、オレイン酸とプロピレングリコールを含有してなる二元組成物は、プロピレングリコールがオレイン酸の侵入を増強し、またオレイン酸がプロピレングリコールの侵入を増進する。この共存効果は、このような皮膚を通して薬剤分子のより速い拡散を結果をもたらす。

【0018】単一層の経皮性システムは、裏材層、マトリックス層及び放出ライナーを合体させるシステムである。マトリックス層は薬剤がその中に溶解または分散されているポリマー材料から作られ、そしてデバイスから薬剤が放出される速度は、拡散のFick法則がこれに続くポリマーマトリックス中の拡散により管理される。

【0019】このタイプの経皮性薬剤受け渡しシステム

は、ニトログリセリン経皮性治療システム(Minitran by 3M)またはFDA が承認したエストラジオール(estradiol) (Climara by 3M) の開発とマーケティングが例示される。本発明と関連する文献を探す注意深い調査の後、皮膚へ経皮性システムから浸透増強剤をいかに放出するかについての科学情報は乏しいことが分った。EP 0 279 982だけが、皮膚を横切る薬剤受け渡しを目的とした経皮性薬剤受け渡しシステムについて述べている。この特許出願中、グリセロールモノオレエートの放出プロフィールを述べるいくつかの結果が示されている。

【0020】EP 0 519 926 B1 には、活性剤の放出速度が、薬剤貯蔵所(環化ポリサッカライド)中の活性剤の包含複合体の解離により管理された経皮性受け渡しシステムが開示されている。

【0021】WO 93/25168 は、生物学的膜を横切る中庸かつ管理された薬剤の受け渡しのためにグリセリンを利用した経皮性薬剤受け渡しシステムが述べている。

【0022】USP 5 466 465 には、薬剤顆粒が活性剤の放出し切るまでの時間を管理する物質中にカプセルされた薬剤顆粒が入った経皮性薬剤受け渡しシステムが開示されている。

【0023】EPA 0 413 553 には、薬剤受け渡しが二相的な経皮性薬剤受け渡しが開示されている。それは、最初の受け渡し相の間は治療的効果のある速度で薬剤が受け渡され、続く第2の相では薬剤が受け渡されない。

【0024】EPA 0 573 133 は、1種またはそれ以上のエストロゲンと組み合わせられたジェストジェンを含有する経皮性デバイスの特許請求している。侵入増強剤の合体も開示されている。

【0025】EPA 0 279 977 には、プロジェステロンとエストラジオールエステルを単独または組み合わせて投与するための、薬剤をサクロースモノココエート、グリセロールモノオリエート、サクロースモノラウレート、グリセロールモノラウレートなどの浸透増強剤と共に有するポリマーマトリックスを利用した経皮性デバイスが開示されている。

【0026】USP 5 023 084 は、ポリアクリル、シリコンまたは他の好適なポリマー付着剤のようなポリマー付着剤及び浸透増強剤としてのn-デシルアルコールまたはカプリン酸から作られたポリマー層を含有してなる経皮性エストロゲン/プロジェステンデバイスを特許請求している。

【0027】WO 90/11 064は、エストロゲン、プロジェステンまたはそれらの混合物のための皮膚浸透増強剤組成物を開示する。組成物は、プロピレングリコールモノオリエート、メチルラウレートを添加したジエチルグリコールモノエチルまたはモノメチルエーテルを含有する。

【0028】USP 4 764 381 には、2-エチル-1, 3-ヘキサジオール単独及び/またはオレイン酸との組み合わせ

せを利用した薬剤の経皮性受け渡しを得るための薬剤製造が開示されている。

【0029】EP 0 551 349は、経皮性デバイス中の活性剤の飽和または超飽和溶液を作成するのに好適な、プロピレングリコール、ジエチレングリコール、グリセロール、脂肪族アルコール、脂肪酸、エステル、トリグリセリドなどのような高沸点(110℃を超える)溶剤の使用の特許請求している。

【0030】USP 4 863 970 には、低級アルコールと組み合わせたオレイン酸、オレイルアルコールまたはオレイン酸のグリセロールエステルを含有してなる二元浸透増強剤組み合わせが開示されている。

【0031】USP 5 378 473 は、短または中間体半寿命のベンゾチアゼピンの経皮性投与における浸透増強剤としての式 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$ のエステル、好ましくはプロピレングリコールモノラウレート(PGML)及びグリセロールモノオレエート(GMO)の使用の特許請求している。

【0032】WO 95/01767 は、ケトララクトロメタミン及びモルシドミン経皮性投与のための単一層のマトリックス処方を述べ、また浸透増強剤としてプロピレングリコールモノラウレート(PGML)及びプロピレングリコール(PG)を含有することも開示している。

【0033】上記述べた発明者または刊行者は誰も、経皮性経路による、エチルセルロースのような結合改良剤及び適切な粘着性樹脂により良好な付着特性及び低い刺激性を伴う、経皮性単一層のデバイス中のオレイン酸とラウリン酸、オレイン酸とラウリルアルコール、オレイルアルコールとラウリン酸、オレイルアルコールとラウリルアルコールのよな脂肪酸及び/または脂肪族アルコールの組み合わせを報告していない。

【0034】特別な文献も、本発明が開示した、いくつかの「結合改良剤」の添加について述べていない。典型的に、増強剤のPSA への添加は、PSA を可塑性し、そしてそれらの専断力を低下させる。専断抵抗の減少は、皮膚上への付着剤残痕、貼薬装着中の縁めくれ(結合力不足)または付着性の損失をもたらす。粘着性及び付着性の回復は、文献(Satas D., chapter 4: Tack, in Handbook of pressure sensitive adhesive technology, N. York 1989, pp. 38-60)に開示されているいくつかの粘着剤の添加によりできる。

【0035】Chien in "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, New York 1987, pages 25-81 は、特別な活性剤のための皮膚侵入増強剤の効能が、タイプの機能、濃度及び、デバイスからいかに侵入増強剤を放出するかであると結論している。この中に紹介した従来技術は、いくつかの活性剤に対して、本発明の出願に示したように、複式に可変的な注意深い研究によってのみ、侵入増強組成物及び皮膚を横切る適切な管理された浸透速度が達成されることを明らかに証明した。しかしながら、従来技術は理論的アプローチのた

10

20

30

40

50

めに有益である。

#### 【0036】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記a)、b)、c)からなる単一層の経皮性デバイス(device)の新規組成物を提供する：

- a) 柔軟な裏材層；及び
- b) 下記の均一混合物を含有してなる付着層；
  - i) 感圧付着ポリマーマトリックス、及び
  - ii) 結合改良剤、及び
  - iii) 粘着樹脂、及び
  - iv) 浸透増強剤としての脂肪酸及び／または脂肪族アルコールの組み合わせ、及び
  - v) 1種またはそれ以上の薬剤、及び
  - vi) 担体または薬剤ビヒクル、酸化防止剤、保存剤など、
- c) 使用時に除去される保護ライナー。

【0037】驚くべきことに、本発明の手段により治療的効果があり、活性剤の皮膚への持続かつ制御された侵入速度の達成が可能になることを見い出した。

【0038】活性剤の治療的効果がある経皮性受け渡しを提供する単一層の貼薬処方を特許請求の範囲にしている。

【0039】驚くべきことに、この中に開示した処方、7日までの長期間持続し管理された活性剤浸透速度を提供することを見い出した。

【0040】驚くべきことに、いくつかの活性剤の投与において、オレイン酸とラウリン酸の組み合わせが最も適切な増強剤コンポジット(composite)として働くことを見い出した。

【0041】浸透増強剤として脂肪酸及び／または脂肪族アルコールを組み合わせると、持続した活性剤の浸透速度が全ての貼薬適用の時間で得られることを見い出した。

【0042】驚くべきことに、単一層の経皮性デバイス中の浸透増強剤として、鎖長の異なる1種またはそれ以上の脂肪酸及び／または1種またはそれ以上の脂肪族アルコールの組み合わせは、持続し管理された薬剤浸透速度を提供することを見い出した。

【0043】驚くべきことに、ラウリン酸の量の大部分が早期に受け渡され、「引き」効果を生じさせ、またオレイン酸は少量受け渡されそして付着性単一層のマトリックス中にそのまま残留し、特に「押し」効果を生じさせる。

【0044】驚くべきことに、エチルセルロースの添加は、効果的な結合改良剤として働き、付着処方を良好な物性に修復することを見い出した。適切な付着物性の維持は、7日までの長期間用いられる貼薬の設計に特に重要である。

#### 【0045】

【発明の実施の形態】この発明の目的は、多数の活性剤

に対して適切な経皮性の侵入増強効果を示す処方を提供することにある。

【0046】この発明の主目的は、多数の活性剤またはそれらの混合物に対して適切なかつ持続した経皮性の侵入増強する処方を提供することにある。

【0047】従って、本発明の目的は、それぞれ式 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ または $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ここでnは6~16、好ましくは8~12、最も好ましくは10の整数、で与えられる飽和脂肪酸または脂肪族アルコールの第1成分と、それぞれ式 $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{COOH}$ または $\text{CH}_3-\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ここでnは8~22、好ましくは14~18、最も好ましくは16の整数、で与えられる単不飽和脂肪酸または脂肪族アルコールの第2成分とを、付着性マトリックス好ましくはアクリルタイプ、粘着剤好ましくは飽和アビエチン酸のペンタエリスリトールエステル及び結合改良剤好ましくはエチルセルロース中に含有してなる皮膚浸透増強剤組成物を提供することにある。単一層のマトリックス層は、また希釈剤、溶解剤、安定剤、ビヒクル、殺菌剤、酸化防止剤、刺激防止剤のような添加成分を含有してもよい。

【0048】本発明の経皮性受け渡しシステム(system)は1種またはそれ以上の薬剤、またはそれらの混合物を含有してなる。

【0049】この発明の経皮性受け渡しシステム(system)は、下記a)、b)、c)を含有してなる：

a) 経皮的に受け渡しされるべき薬剤を実質的に浸透せず、特にもしデバイスが7日間のような長期間ベースで用いられる場合、呼吸できることが選択できる、裏材層。

b) 該裏材層と接触していて、その中に有効量の薬剤または2種またはそれ以上の薬剤の組み合わせを溶解またはミクロ分散した付着ポリマーマトリックス；該付着層は経皮的に受け渡されるべき薬剤の投与量を提供する；該付着層は経皮性デバイスを、経皮的に薬剤を吸収するのを許す処置をされる被治者の皮膚にしっかりと接触する状態で付着する；該付着層は有効量の1種またはそれ以上の脂肪酸及び／または脂肪族アルコールを集めた、好適な浸透増強剤の組み合わせを含有する。

c) 使用時に除去される保護放出ライナー。

【0050】デバイスの活性成分を述べるのに使用される用語「薬剤」は、デバイスのユーザーに治療的、予防的またはその他の有益な薬学的及び／または生理学的効果を有する生物学的に活性な化合物または化合物の混合物を意味する。

【0051】本発明のデバイスに使用することのできる薬剤のタイプの実例は、消炎剤(antiinflammatory drugs)、鎮痛剤(analgesics)、抗関節炎剤(antiarthritic drugs)、精神安定剤(tranquillizers)、麻薬拮抗剤(narcotic antagonists)、抗パーキンソン病剤(antiparkinsonian agents)、抗ガン剤(anticancer drugs)、免疫抑

制剤(immunosuppression agents)、抗ウイルス剤(antiviral agents)、抗生剤(antibiotic agents)、食欲抑制剤(appetite suppressants)、制吐剤(antiemetics)、抗コリン剤(anticholinergics)、抗ヒスタミン剤(antihistaminics)、抗偏頭痛剤(antimigraine agents)、冠(coronary)、脳(cerebral)または抹消の冠拡張剤(peripheral vasodilators)、抗口狭剤(antianginals)など、カルシウム経路遮断剤(calcium channel blockers)、ホルモン(hormones)、避妊剤(contraceptive agents)、抗トロンビン剤(antithrombotic agents)、利尿剤(diuretics)、抗高血圧剤(antihypertensive agents)、心臓血管薬(cardiovascular drugs)、化学的依存薬(chemical dependency drugs)、アルファ交感神経遮断剤(アルファ遮断剤){(alpha adrenergic blocking agents (alpha blocker))} などである。このようなタイプの専用薬剤は、生来の力でまたは増強組成物の皮膚に対する薬効のいずれかによって皮膚を通して浸透することが可能である。患者の受け入れる理由によりデバイスの寸法は制限されるので、血流中低濃度で効果的な薬剤が好ましい。特効薬の実例は、エストラジオール(estradiol)、プロジェステロン(progesterone)、ノルエチンドロン(norethindrone)、酢酸ノルエチンドロン(norethindrone acetate)、レボノルジェストレル(levonorgestrel)、二酢酸エチノジオール(ethynodiol diacetate)、ノルジェスタメイト(norgestamate)、ジェストデン(gestodene)、デソジェストレル(desogestrel)、3-ケトデソジェストレル(3-keto desogestrel)、デメジェストン(demegestone) プロメジェストン(promegestone) ノルメルジェストレル(normergestrel)、テストステロン(testosterone)、デヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone)、ヒドロコルチゾン(hydrocortisone)、及びそれらのエステルのようなステロイド；アミルニトレート(aml nitrate)、ニトログリセリン(nitroglycerin) 及びイソソルビドニトレート(isosorbide nitrates) のようなニトロ化合物；ニコチン、クロロフェニラミン(chlorpheniramine)、テルフェナジン(terfenadine) 及びトリプロリジン(triprolidine) のようなアミノ化合物；ピロキシカム(piroxicam) のようなオキシカム誘導体(oxicam derivatives)；インドメタチン(indomethacin)、ジクロフェナック(diclofenac)、ケトプロフェン(ketoprofen)、ケトローラク(ketorolac) のような消炎剤(anti-inflammatory)、(antipyretic) または鎮痛剤(analgesics)；チオムカーゼ(thiomucase) ようなムコポリサッカリダーゼ(mucopolysaccharidases)；バブレンオルフィン(buprenorphine)、フェンタニル(fentanyl) 及びフェンタニル誘導体またはアナログ(analogs)、ナロクソン(naloxone)、コデイン(codeine) ジヒドロエルゴタミン(dihydroergotamine)、ピゾチリン(pizotiline)、サイブタモル(salbutamol) 及びテルブタリン(terbutalin) e) のようなオピオイド(opioids)；例えばPGA、PGB、P

GE シリーズ中のそれらアルプロスタジル(alprostadi) 及び例えば PGF シリーズ、ミソプロストール(misoprostol) 及びエンプロステル(emprostil)、エンブラゾール(omeprazole) のようなプロスタグランジン(prostaglandins)；メトクロプラמיד(metoclopramide) 及びスコポラミン(scopolamine) のようなベンズアミド(benzamides)；成長ホルモン放出因子、成長因子(EGF、TGF、PDGF など) 及びソマストスタチン(somastostatin) のようなペプチド；クロニジン(clonidine)；ニフェジピン(nifedipine) ベラパミル(verapamil) ジルチアゼム(diltiazem) エフェドリン(ephedrine) プロプラノロール(propranolol) メトプロロール(metoprolol) 及びスピロノラクトン(spironolactone) のようなジハイドロピリジン(dihydropyridines)；ヒドロクロロチアジン(hydrochlorothiazide) 及びフルナリジン(flunarizine) のようなチアジド(thiazides)；モルシドミン(molsidomine) のようなシドニノミニン(sydononimines)；ヘパリン留分(heparin fractions) のような硫酸ポリサッカライド(sulfated polysaccharides)；アルフゾシン(alfuzosin)、タムスロシン(tamsulosin)、プラゾシン(prazosin) 及びテラゾシン(terazosin) のようなアルファ垂1レセプター垂タイプから選ばれたアルファ遮断剤、アルプラゾラム(alprazolam)、ブロマゼパム(bromazepam)、ロラゼパム lorazepam)、オキサゼパム(oxazepam)、テマゼパム(temazepam) 及びトリアゾラム(triazolam) のような短い及び中間の半減期(short and intermediate half-life) のベンゾジアゼピン(benzodiazepine)；ブスピロン(buspirone) のようなアザスピロデカンジオン(azaspyrodecanediones)、ハロペリドール(haloperidol) のようなブチロフェノン(butyrophenones)、アムロジピン(amlodipine) のようなジヒドロピリジン(dihydropyridines)、アポモルフィン(apomorphine) のようなアポルフィン(aporphines)、ブロモクリプチン(bromocriptine) のようなエルゴリン(ergolines)、ペルゴリド(pergolide)、セレギリン(selegiline) のようなプロピニルアミン(propinilamines)、オキシブチニン(oxybutynin) のようなシクロヘキシルマデレート(cyclohexylmandelates)、及びそのような場合があれば、このような化合物の薬学的に受け入れ可能な酸または塩基との塩である。

【0052】この中で活性剤は1種の活性剤または1種以上の活性剤の組み合わせを意味する意図であることが理解できる。裏材層は、皮膚への貯蔵末端の表面を活性剤が通過するのを防ぎ、そしてシステムの支持体を提供する。裏材層は、経皮的投与ユニット(unit)の薬剤に関して実質的に浸透しない材料から作られる。それは、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル、ポリマーフィルムとアルミニウムホイルのような金属ホイルとをラミネートしたホイルから作られる。もし投与ユニットが、多日数の間のような長



期間ベースで用いられるならば。実例は、3MからのScotchpak products 1012, 1220, 1006, 9722, 9729 などである。

【0053】放出ライナーは、良く知られた技術により、製造された経皮性受け渡しデバイス中に含めることが可能である。放出ライナーは、皮膚に経皮性受け渡しデバイスを適用する前に除去される。好適な放出ライナーは、Daubert HDPE 164Z, Daubert PESTR 164 Z, Release International 5-EST-A-S242M, Adhesives Research Inc. ML 7138 and ML 8329, Rexam Release FL 200 0 Liners, 15989, S 5MILCL PET 92A/000, 10668 5MIL CL PET A10/000などのシリコン層で被覆されたポリエチレンまたはポリエステルフィルムである。

【0054】付着性ポリマーは、好ましくは架橋または非架橋のアクリル酸エステルと酢酸ビニルの好適な共重合体、またはシリコン付着剤または好適なポリイソブチレンのような好適なポリマー付着剤から作られる。アクリル酸の実例は、National Starch and Chemical Co;からのDuro Tak 2153, 2852, 2516, 2287 及び2620など;及びMonsanto Co からのGelva MAS 737 及び788 など; 20 Dow Corning silicone adhesives 97-9179 及び97-9120 など; Exxonが製造したVistanex PIB付着剤シリーズなどである。粘着剤は、好ましくは、Foral 105-E などの高水素化ロジンのペンタエリスリトールエステル; Foral 85-E などの高水素化ロジンのグリセロールエステル; Foralyn 110, Pentatyn H-Eなどの部分水素化ロジンのペンタエリスリトールエステル; Pentatyn A, Permalyn 5110, 6110, 5135などのロジンのペンタエリスリトールエステル; Foralyn 90; Staybelite ester 10-E などの水素化ロジンのグリセロールエステル; Staybe 30 lit ester 3などの水素化トリエチレングリコールエステルのような適切な粘着性を付着性処方に提供する好適な樹脂またはロジンである。

【0055】エチルセルロース(Ethocel)、EHEC、HPMC (Methocel)、ニトロセルロース、酢酸セルロース、CMC、HPC (Klucel) のようなセルロース誘導体; アラビア、グアガムなどのような天然ゴム; "carbopol 934, 974, 980, ETD 2020, ETD 2001, Ultrez 10" などのようなタイプ"Carbomer"の多官能アリルエステルで部分架橋され、遊離 -COOH基を 56%~68% 含有するアクリル酸重 40 合体; Eudragit E-100, RL, RS, NE 30Dなどのようないくつかのアルキル基が四級化アミノ基を含有するメタクリル酸アルキルエステル共重合体; Kollidon CL, VA 64 などのようなポリビニルピロリドン誘導体、Lutrol F grades 127, 68 などのようなポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体などの付着性処方の結合性を改良するのに効果的ないくつかの結合改良剤が添加される。

【0056】経皮性投与に好適な担体及び/またはビヒクルは、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエ 50

チレングリコール、ヘキセレングリコールのような多価アルコール、酢酸エチル、エチルアルコール、イソプロピルアルコールなどの液体、溶媒、可溶化剤などを含む。

【0057】ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、DL-アルファトコフェノール、酸化防止剤錯体(antioxidant complex)、エデレート(edetate)、エデレート二ナトリウムなどのような経皮性投与に好適な酸化防止剤及び/または保存剤。

【0058】付着層は、ミクロン範囲の厚さで薄いことが望ましく、好適には25~250 ミクロン、望ましくは40~200 ミクロン、好ましくは50~150 ミクロンである。

【0059】浸透増強剤として働く飽和及び不飽和脂肪酸及び/または脂肪族アルコールは、付着性ポリマーに強力に入れられる。この発明の単一層の経皮性デバイスを作るのに用いることができる特別な皮膚浸透増強剤は、オレイン酸、オレイルアルコール、ステアリン酸、ステアリルアルコール、パルミチン酸、パルミチルアルコール、ミリスチン酸、ミリスチルアルコール、ラウリン酸、ラウリルアルコール、カプリン酸、デシルアルコールなどのような飽和及び不飽和脂肪酸及び脂肪族アルコールを含む。

【0060】好ましい形態は、基本的に、20~85% の付着性ポリマー、5~25% の粘着剤、0.5~15% の活性剤、3~18% の飽和脂肪酸または脂肪族アルコール及び3~18% の鎖長の異なる他の飽和脂肪酸または他の脂肪族アルコールの重量組成を有する単一層の経皮性のデバイスである。

【0061】この発明の経皮性治療システムは、"Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, New York 1987, pages 349-364に開示されている溶融混合、溶液化、被覆、乾燥、フィルムラミネーション及びダイカットそれに続く包装工程のような従来技術で作られる。

【0062】これまでに、この中で増強剤の組み合わせの機構は、科学知識により十分に明らかに開示されていないが、以下のように説明することができる。

【0063】飽和脂肪酸または脂肪族アルコールは、その親油性のために主に角質層に分布し、そして角質層の脂質と相互作用する(「引き」)。また、マトリックス中の残留した飽和脂肪酸または脂肪族アルコールは、単一層のマトリックス中の活性剤の熱力学的活性を増加させる(「押し」)。

【0064】多分、付着性マトリックスに残留する傾向を有する飽和脂肪酸または脂肪族アルコールは、他の飽和脂肪酸または脂肪族アルコールの薬剤に対する放出の促進を誘発する。この効果は、このようにして皮膚を横切る活性剤分子のより速く持続した拡散をもたらすことができる。

【0065】更に、もし「引き」効果が増強に責任を有



するなら、多分、オレイン酸またはオレイルアルコールがより遅い時期に薬剤の浸透速度を増強するのに対して、ラウリン酸またはラウリルアルコールがより早い時期により高い増強ファクターを働かせる。更に、上記侵入増強剤の組み合わせは、7日を通して適切かつ持続した薬剤血清レベル提供することに我々を導く。

【0066】この発明は、人間に経皮性の適用をするための新規組成物及びそこから活性剤の管理された投与に関する。

【0067】異なる物理化学特性または異なる化学族の2種またはそれ以上の浸透増強剤化合物の組み合わせの使用は、しばしば改良された経皮性吸収のような優れた効果をもたらすが、もうすぐこの中で、同じ化学族の浸透増強剤の組み合わせは、7日間を通して薬剤の管理され持続した経皮性の吸収をもたらすことが分る。

【0068】本発明の好ましい形態では、活性剤を該経皮性処方に0.5~15.0%の含有量で溶解する。選択された1つの脂肪酸のラウリン酸を3.0~18.0% (w/w)、好ましくは4.0~15.0% (w/w)そして最も好ましくは12.0% (w/w)含有し、また選択された1つの脂肪酸のラウリン酸を3.0~18.0% (w/w)、好ましくは5.0~15.0% (w/w)そして最も好ましくは6.0% (w/w)含有する。粘着剤F oral 105-Eを5.0~25.0% (w/w)、好ましくは7.0~15.0% (w/w)そして最も好ましくは10.0% (w/w)含有する。付着特性(付着と結合)の改良及びバランスに用いられるエチルセルロースを0.1~5.0% (w/w)、好ましくは0.1~1.5% (w/w)そして最も好ましくは0.3% (w/w)含有する。酸化防止剤としてのBHT及びBHAを0.01~1.5% (w/w)、好ましくは0.01~0.8% (w/w)そして最も好ましくはBHAを0.03% (w/w)及びBHTを0.3% (w/w)含有する。最後に、アクリル付着性ポリマーDuro Tak 87-2852を20.0~85.0% (w/w)、好ましくは40.0~80.0% (w/w)そして最も好ましくは62.0% (w/w)含有する。

【0069】パーセントは、該投与形態の総重量に基づく。

【0070】当業者には、好ましい浸透増強剤としてのそれらのファンクションを実質的に損なわない、オレイン酸及びラウリン酸で表される化学構造の変形は示唆されるものである。

【0071】当業者には、この発明の投与ユニットの形態で他の薬剤または脂肪酸または脂肪族アルコールの使用は示唆されるものである。このような他の薬剤または脂肪酸または脂肪族アルコールの使用は、この発明の範囲内であることを意図している。

【0072】(用語の定義)この中で用いられる「侵入増強」または「浸透増強」は、薬剤が皮膚を通して浸透し血流に入る薬剤が増大するように、薬剤などに対する皮膚の浸透性の増大に関する。このような増強剤の使用による、そして特に、本発明の増強組成物の使用による増強浸透効果は、この中の実施例中に述べられているよ

うな拡散セル装置を用いて動物または人間で薬剤の拡散速度を測定することによって観察できる。

【0073】この中で用いられている「効果的」または「適切な」浸透増強剤は、皮膚浸透の望ましい増大及びこれに關係して、望ましい侵入深さの、投与速度、及び受け渡される薬剤の量を提供する浸透増強剤を意味する。

【0074】「経皮性(transdermal)」受け渡しにより、皮膚または粘膜組織を通して血流に至る経路による受け渡しなどの経皮性(transdermal またはpercutaneous)及び経皮性投与の両方を意味するものとする。

【0075】この中で使用される「単一層のシステム」により、そこにおいて薬剤がマトリックス中に溶解または拡散され、そのマトリックスは薬剤貯蔵所になりそしてまた経皮性デバイスの皮膚への付着を確実にする感圧付着剤を含有する経皮性薬剤受け渡しシステムを述べる。

【0076】「粘着剤」により、付着剤の粘着性の増大を提供する経皮性薬剤投与に好適な樹脂に言及する。このような材料は、典型的には、自然に産出する樹脂または樹脂質材料またはアビエチン酸のグリセロールまたはペンタエリスリトールエステルなどのような真の合成ポリマー材料である。

【0077】「結合改良剤」により、セルロース誘導体、カルボマー、ポリメタクリレートなどのような、付着性処方または組成物の結合力の改良に効果的な、好適ないかなる材料またはポリマーが意味される。

【0078】この中で用いられる「担体」または「ビヒクル」は、経皮性薬剤投与に好適な担体材料を言い、無毒性で組成物の他の成分と有毒な相互作用を起こさない、いかなる液体、溶剤、液体希釈剤、可溶化剤などを含む。

【0079】この中で用いられる用語「薬学的活性剤」または「薬剤」により、望ましいシステム効果を引き起こす経皮性または経皮性投与に好適ないかなる化学物質または化合物が意味される。

【0080】用語「脂肪酸または脂肪族アルコール」により、哺乳動物の皮膚を通して薬剤が侵入するのを増強する効果がある炭素数8~18のいかなる飽和脂肪酸または脂肪族アルコールまたは炭素数8~24のいかなる不飽和脂肪酸または脂肪族アルコールが意味される。加えて、経皮性薬剤侵入を増強する効果がある上記特定の炭素数を有する飽和脂肪酸または脂肪族アルコールの組み合わせが用いられる。好ましい浸透増強飽和脂肪酸または脂肪族アルコールは、炭素数12~18のものまたはそれらのいかなる混合物である。特に好ましい侵入増強脂肪酸または脂肪族アルコールは、ラウリン酸またはラウリルアルコールのような炭素数12のもの、オレイン酸またはオレイルアルコールのような炭素数18のものである。用語「侵入増強剤」、「浸透増強剤」は明細書の確認を

通して互換して用いられることが理解できるであろう。

【0081】薬学的な活性剤の「治療的に有効な」量により、望ましい治療効果を提供する化合物の無毒で十分な量が意味される。

【0082】用語「制御されかつ持続した」により、先定の時間及び先定の放出期間中の望ましい速度における、設計された徐々の放出が意味される。

【0083】この中で述べられる実施例は、感圧付着ポリマー中に包含される薬剤の設計を有する。付着層は、1つの側が不浸透フィルム（裏材）で、そして他の側がシリコン除去放出ライナーで保護される。

【0084】Mathis Labcoater及びMathis Labdryer 装置を用いた実験室中で、直接被覆工程により付着マトリ

ックスが放出ライナー上に塗布され、次いで溶剤が蒸発除去され、次いで裏材シートが付着性フィルム上にラミネーション手法により適用される。

【0085】被覆工程は、以下に述べるようにして行われた：固定ドクターナイフは担持材料の幅全部に乗り、またポリマーは下に走る放出ライナー上に層を伸ばすナイフの前に広げる。層の厚さは、第1に放出ライナーからのナイフの距離により決める。放出ライナーは、以下に示すように温度とファンの速度を徐々の上昇を行って付着性マトリックスを溶剤を除去することにより固化化する乾燥室内側を走る。

【0086】

【外1】

Drying step	Time (min.)	Temperature (°C)	Fan speed (rpm)
1	15	40	700
2	20	55	1000
3	25	70	1200

【0087】上述した順序により、表面の乾燥によりその閉塞が起きるのを防いで溶剤を乾燥する。

【0088】乾燥後、ラミネーション工程を行い、この段階で裏材シートを付着層に適用して、厚さ80~100  $\mu$ mの付着マトリックスを得る。

【0089】最後に、シートを研究用専用寸法を得るために2.54  $\text{cm}^2$ の面積の円にダイカットする。

【0090】被覆及びラミネート方法は、Satas D., 1989; Grant O.W. and Satas D., 1984; Mushel L.A., 1984によく述べられている。

【0091】

【実施例】以下の実施例は、本発明の具体例であり、本発明を限定するものではない。

【0092】実施例1 (PlaceboNEp35)

ラウリン酸(Lauric acid) 5.971% (w/w), オレイン酸(Oleic acid) 6.097% (w/w), エチルセルロース(Ethylcellulose) 0.253% (w/w), Foral 105-E (粘着剤) 9.929% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.1% 溶液) 77.717% (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.003% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0093】実施例2 (PlaceboNEp36)

ラウリン酸5.995% (w/w), エチルセルロース0.253% (w/w), Foral 105-E 9.922% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.1% 溶液) 83.797% (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.004% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0094】実施例3 (PlaceboNEp37)

オレイン酸6.017% (w/w), エチルセルロース0.256% (w/w), Foral 105-E 9.978% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.1% 溶液) 83.716% (w/w), BHT 0.029% (w/w), BHA 0.004% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べ

られている製造技術によって作られた。

20 【0095】実施例4 (Nep136)

酢酸ノルエチンドロン(Norethindrone Acetate) 7.510% (w/w), 17 $\beta$ -エストラジオール (17 $\beta$ -Estradiol) 1.507% (w/w), ラウリン酸12.004% (w/w), オレイン酸6.115% (w/w), エチルセルロース0.245% (w/w), Foral 105-E 10.048% (w/w), Duro Tak 87-2852 (35.9% 溶液) 62.537% (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.003% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0096】実施例5 (Nep140)

酢酸ノルエチンドロン7.531% (w/w), 17 $\beta$ -エストラジオール 1.495% (w/w), グリセロールモノオレエート (Glycerol Mono Oleate) 6.091% (w/w), エチルセルロース 0.250% (w/w), Foral 105-E 9.974% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6% 溶液) 74.630% (w/w), BHT 0.026% (w/w), BHA 0.003% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0097】実施例6 (Nep141)

酢酸ノルエチンドロン7.530% (w/w), 17 $\beta$ -エストラジオール1.500% (w/w), グリセロールモノオレエート (Glycerol Mono Laurate) 6.015% (w/w), エチルセルロース 0.247% (w/w), Foral 105-E 9.983% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6% 溶液) 74.695% (w/w), BHT 0.026% (w/w), BHA 0.004% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0098】実施例7 (Nep135)

酢酸ノルエチンドロン7.490% (w/w), 17 $\beta$ -エストラジオール1.506% (w/w), オレイン酸5.965% (w/w), エチルセルロース0.262% (w/w), Foral 105-E 9.973% (w/w), Duro Tak 87-2852 (35.9% 溶液) 74.767% (w/w), BHT 0.033% (w/w), BHA 0.003% (w/w) の組成の接着性マトリッ

50

クスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0099】実施例8 (Nep142)

酢酸ノルエチンドロン7.513 % (w/w), 17β- エストラジオール1.508 % (w/w), ミリスチン酸イソプロピル(Isopropyl Myristate) 6.088% (w/w), エチルセルロース0.275 % (w/w), Foral 105-E 10.017% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6%溶液74.563 % (w/w), BHT 0.033% (w/w), BHA 0.004% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0100】実施例9 (Nep143)

酢酸ノルエチンドロン7.493% (w/w), 17β- エストラジオール 1.529 % (w/w), グリセリルモノ (ジ) カプリレート (Glycerol mono di Caprylate) 6.022% (w/w), エチルセルロース0.247% (w/w), Foral 105-E 10.028% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6%溶液74.650 % (w/w), BHT 0.029% (w/w), BHA 0.003% (w/w), の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0101】実施例10 (Nep123)

酢酸ノルエチンドロン7.475% (w/w), 17β- エストラジオール1.494 % (w/w), エチルセルロース0.244% (w/w), Foral 105-E 10.000% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.7%溶液 80.758 % (w/w), BHT 0.027% (w/w), BHA 0.003% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0102】実施例11 (Alp010)

アルプラゾラム (Alprazolam) 7.356 % (w/w), エチルセルロース0.486% (w/w), Foral 105-E 9.801% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.2% 溶液82.325 % (w/w), BHT 0.027 % (w/w), BHA 0.006% (w/w), の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0103】実施例12 (Alp012)

アルプラゾラム7.364 % (w/w), オレイン酸5.846 % (w/w), エチルセルロース0.491% (w/w), Foral 105-E 9.809 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.2% 溶液76.454% (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.005% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0104】実施例13 (Alp013)

アルプラゾラム7.290 % (w/w), オレイン酸5.853 % (w/w), ラウリン酸 (Lauric Acid) 5.829 % (w/w), エチルセルロース0.481% (w/w), Foral 105-E 9.717% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.2% 溶液70.794 % (w/w), BHT 0.029% (w/w), BHA 0.006% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0105】実施例14 (TTP001)

テストステロン2.755 % (w/w), オレイン酸5.638 % (w/

w), ラウリン酸 11.022% (w/w), エチルセルロース0.226% (w/w), Foral 105-E 9.108% (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.0% 溶液71.219 % (w/w), BHT 0.028% (w/w), BHA 0.004% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0106】実施例15 (TTP002)

テストステロン3.009 % (w/w), エチルセルロース0.264% (w/w), Foral 105-E 9.995% (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.0% 溶液86.697 % (w/w), BHT 0.032% (w/w), BHA 0.003% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0107】実施例16 (TTP005)

テストステロン2.296 % (w/w), エチルセルロース0.250 % (w/w), Foral 105-E 9.895% (w/w), オレイン酸6.053 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (35.9% 溶液80.808% (w/w), BHT 0.025% (w/w), BHA 0.006% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0108】実施例17 (Nep144)

酢酸ノルエチンドロン7.527 % (w/w), 17β- エストラジオール1.504 % (w/w), ラウリン酸11.991% (w/w), オレイルアルコール (Oleyl alcohol) 6.090% (w/w), エチルセルロース0.247% (w/w), Foral 105-E 10.035% (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.0%溶液 62.572 % (w/w), BHT 0.031% (w/w), BHA 0.003% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0109】実施例18 (Nep145)

酢酸ノルエチンドロン7.516 % (w/w), 17β- エストラジオール 1.499 % (w/w), ラウリルアルコール (Lauryl alcohol) 12.160% (w/w), オレイルアルコール 6.067% (w/w), エチルセルロース0.254% (w/w), Foral 105-E 10.011% (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.0%溶液 62.459% (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.005% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0110】実施例19 (Nep137)

酢酸ノルエチンドロン7.321 % (w/w), 17β- エストラジオール 1.464 % (w/w), ラウリン酸 11.712% (w/w), オレイン酸 5.949% (w/w), エチルセルロース0.251% (w/w), Foral 105-E 19.517% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6% 溶液 53.754 % (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.003% (w/w)の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0111】実施例20 (Np003)

酢酸ノルエチンドロン 7.305 % (w/w), エチルセルロース0.250% (w/w), Foral 105-E 9.666% (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.2% 溶液 82.751 % (w/w), BHT 0.027% (w/w), BHA 0.001% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られ

た。

【0112】実施例21 (Np004)

酢酸ノルエチンドロン 7.517 % (w/w), オレイルアルコール6.094 % (w/w), エチルセルロース 0.259 % (w/w), Foral 105-E 9.929 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.2%溶液 76.162 % (w/w), BHT 0.034 % (w/w), BHA 0.006 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0113】実施例22 (Np005)

酢酸ノルエチンドロン7.481 % (w/w), オレイルアルコール 6.112 % (w/w), Lauric Acid 11.919 % (w/w), エチルセルロース0.259 % (w/w), Foral 105-E 9.943 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.2% 溶液64.255 % (w/w), BHT 0.026 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0114】実施例23 (Pbo. 03 wt)

オレイン酸12.18 % (w/w), ラウリン酸12.10 % (w/w), Foral 105-E 12.07 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.01%溶液63.62 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0115】実施例24 (Pbo. 16 wt)

オレイン酸12.06 % (w/w), ラウリン酸 11.98 % (w/w), エチルセルロース0.50 % (w/w), Foral 105-E 11.98 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (35.39%溶液 63.45 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.004 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0116】実施例25 (Pbo. 17 wt)

オレイン酸11.97 % (w/w), ラウリン酸11.90 % (w/w), エチルセルロース2.49 % (w/w), Foral 105-E 11.89 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (35.59%溶液 61.72 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.003 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0117】実施例26 (Pbo. 12 wt)

オレイン酸12.11 % (w/w), ラウリン酸11.94 % (w/w), エチルセルロース9.95 % (w/w), Foral 105-E 11.96 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.39%溶液 54.00 % (w/w), BHT 0.04 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0118】実施例27 (Pbo. 10 wt)

オレイン酸11.91 % (w/w), ラウリン酸11.89 % (w/w), Foral 105-E 23.76 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.39%溶液52.41 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.004 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0119】実施例28 (Pbo. 19 wt)

オレイン酸11.72 % (w/w), ラウリン酸11.61 % (w/w), エチルセルロース0.48 % (w/w), Foral 105-E 23.22 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.23%溶液 52.93 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0120】実施例29 (Pbo. 13 wt)

オレイン酸12.12 % (w/w), ラウリン酸11.95 % (w/w), エチルセルロース4.98 % (w/w), Foral 105-E 23.94 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.39%溶液 46.97 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0121】実施例30 (Pbo. 09-02 wt)

オレイン酸11.76 % (w/w), ラウリン酸11.76 % (w/w), エチルセルロース9.81 % (w/w), Foral 105-E 23.54 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.23%溶液 43.09 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0122】実施例31 (Pbo. 11 wt)

オレイン酸12.82 % (w/w), ラウリン酸11.80 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.39%溶液75.35 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0123】実施例32 (Pbo. 08 wt)

オレイン酸12.35 % (w/w), ラウリン酸11.86 % (w/w), エチルセルロース9.89 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (36.39%溶液 65.86 % (w/w), BHT 0.03 % (w/w), BHA 0.005 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0124】実施例33 (Nep176)

酢酸ノルエチンドロン7.980 % (w/w), 17β- エストラジオール 2.190 % (w/w), ラウリン酸 3.99 % (w/w), オレイン酸 9.11 % (w/w), エチルセルロース 0.25 % (w/w), Pentalyne A 19.98 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6%溶液 56.45 % (w/w), BHT 0.030 % (w/w), BHA 0.006 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0125】実施例34 (Nep205)

酢酸ノルエチンドロン7.990 % (w/w), 17β- エストラジオール 2.200 % (w/w), ラウリン酸 3.99 % (w/w), オレイルアルコール8.98 % (w/w), エチルセルロース0.25 % (w/w), Pentalyne A 19.98 % (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6% 溶液56.58 % (w/w), BHT 0.030 % (w/w), BHA 0.004 % (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0126】実施例35 (LNEp006)

レボノルジェストレル (Levonorgestrel) 0.807 % (w/w),

17s-Estradiol 17  $\beta$ -エストラジオール 1.994 % (w/w), ラウリン酸 3.99% (w/w), オレイン酸 9.07% (w/w), エチルセルロース 0.25% (w/w), Pentalyn A 19.93% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.6% 溶液 63.93 % (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.004% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0127】実施例 36 (Aip006)

アルプラゾラム 7.400 % (w/w), ラウリン酸 5.940% (w/w), オレイン酸 5.910% (w/w), エチルセルロース 0.490% (w/w), Foral 105 E 9.770% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.0% 溶液 70.450 % (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.005% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0128】実施例 37 (Ttp036)

テストステロン 8.990 % (w/w), ラウリン酸 3.97% (w/w), オレイン酸 9.09% (w/w), エチルセルロース 0.50% (w/w), Pentalyn A 9.97% (w/w), PVP K30 9.97% (w/w), Duro Tak 87-2852 (37.0% 溶液 57.55 % (w/w), BHT 0.030% (w/w), BHA 0.003% (w/w) の組成の接着性マトリックスが、この中に述べられている製造技術によって作られた。

【0129】(試験管内増強剤放出研究) ラウリン酸及びオレイン酸の放出をディスク上パドル法 paddle over disk method (器具 5, USP 23, Drug Release 724) を用いて分析した。

【0130】図1は前記器具の機構を示す。

【0131】これらの実験において、異なる時点に採取したサンプル中の残存薬剤を (HPLC技術の方法により) 測定して、ラウリン酸及びオレイン酸の放出プロフィールを確定した。

【0132】用いた実施例は、実施例 1、実施例 2 及び実施例 3 である。

【0133】用いた分離条件は、パドル速度: 50 rpm; 温度: 32°C; 分離媒体: ドデシル硫酸ナトリウム水溶液 0.3%; 容量: 500 ml; サンプルプログラム: 0.5; 1.0; 2.0; 4.0; 8.0 及び 24 h。

【0134】得られた結果は、実施例 1 と実施例 2 から得られた残存ラウリン酸値を示す表 I に記載する。表 II は、実施例 1 と実施例 3 から得られた残存オレイン酸値を示す。

【0135】

【外 2】

Table I

Time (h)	Remaining-Lauric Acid (%)			
	Example 1		Example 2	
	Mean	SD	Mean	SD
0.5	77.23	1.93	78.72	0.10
1	62.42	3.49	73.34	1.32
2	47.92	1.48	60.10	1.42
4	28.65	0.16	43.07	0.94
8	8.67	0.92	20.52	0.82
24	0.53	0.08	2.68	0.34

Table II

Time (h)	Remaining Oleic Acid (%)			
	Example 1		Example 3	
	Mean	SD	Mean	SD
0.5	93.30	2.18	96.54	4.86
1	88.89	3.34	90.27	1.84
2	87.07	6.32	81.20	11.69
4	80.19	1.94	79.18	0.03
8	60.08	0.28	64.31	2.44
24	19.30	0.95	29.48	0.96

【0136】以下のグラフは表 I 及び表 II からの値を示す。

【0137】グラフ 1 は侵入増強剤としてラウリン酸とオレイン酸の組み合わせを含有する実施例 1 から得られた残存侵入増強剤の値を示し、またグラフ 2 はラウリン

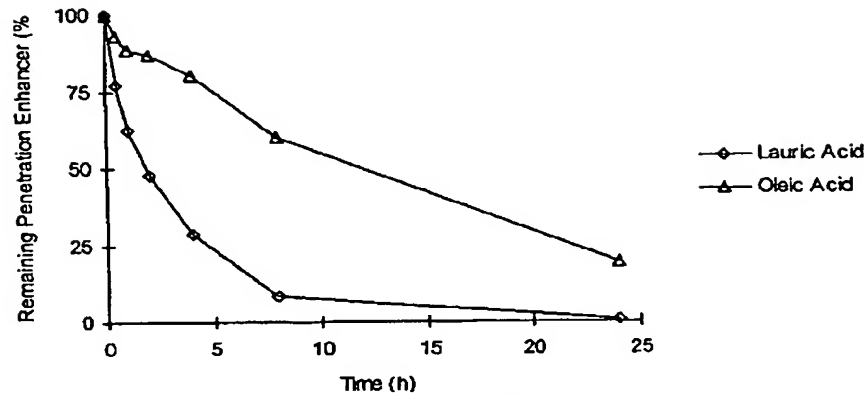
酸のみを含有する実施例 2 及びオレイン酸のみを含有する実施例 3 から得られた残存侵入増強剤の値を示す。

【0138】

【外 3】

Graphic 1

### Remaining Penetration Enhancer Example 1

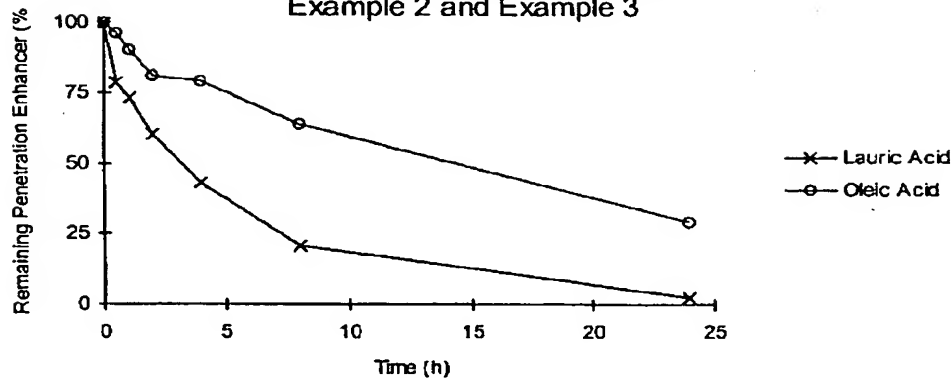


【0139】

【外4】

Graphic 2

### Remaining Penetration Enhancer Example 2 and Example 3



【0140】（生体内増強剤放出研究）皮膚へのラウリン酸とオレイン酸の受け渡しを、以下に示す生体内結果を確認する生体内研究で分析した。

【0141】96時間のラウリン酸とオレイン酸の皮膚への生体内放出を、この中で述べた経皮性投与から評価した。6人の健康な成人ボランティアに経皮性薬剤受け渡しデバイスを適用し、そして96時間の適用の後貼薬を除去し、そして残存侵入増強剤を（HPLC技術の方法により）測定して、脂肪酸の生体内放出プロフィールを確定した。

【0142】実施例は、実施例1、実施例2及び実施例

3の試験管内実験で用いたのと同じである。

【0143】貼薬は、腹部の皮膚の乾燥、普通及びそのままの区域に適用し、そして96時間の適用の後除去し、処方とボランティアが確認できるラベルの付いたフラスコに入れた。

【0144】表IIIに、96時間の適用後、貼薬を除去した後の残存浸透増強剤（オレイン酸及びラウリン酸）の平均値(mean values)及び標準偏差(standard deviations)の値を示す。

【0145】

【外5】

Table III

Volunteer identification	Example 1		Example 2	Example 3
	Oleic Acid	Lauric Acid	Lauric Acid	Oleic Acid
JR	97.55%	73.94%	83.80%	105.47%
LP	106.79%	80.12%	85.60%	117.61%
DC	106.79%	58.37%	63.40%	112.15%
RK	95.66%	50.77%	58.20%	106.28%
HG	108.11%	68.73%	76.20%	113.56%
GP	112.64%	81.47%	79.20%	121.05%
Mean	104.59%	68.56%	74.40%	112.69%
SD	6.58%	12.60%	11.17%	6.14%

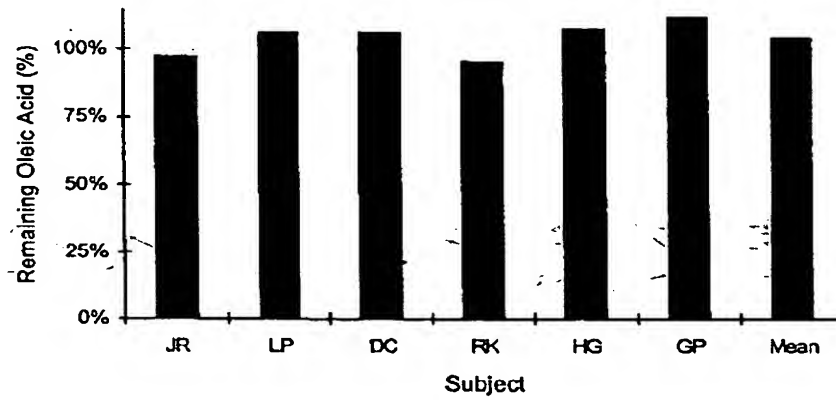
【0146】以下のグラフ（3、4、5及び6）に、表  
III に示す残存薬剤の個々及び平均値を描く。

【0147】

【外6】

Graphic 3

Remaining Oleic Acid  
Example 1

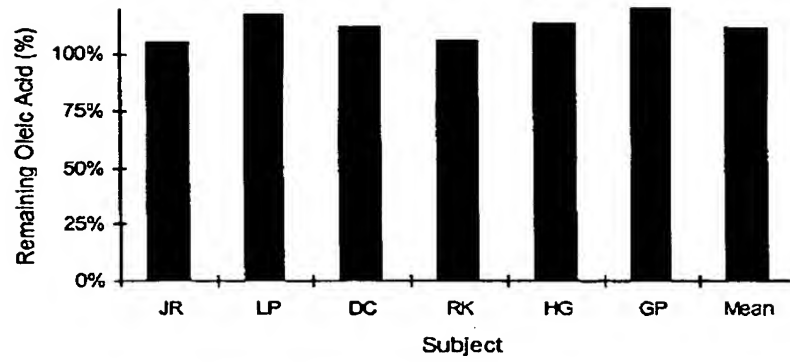


【0148】

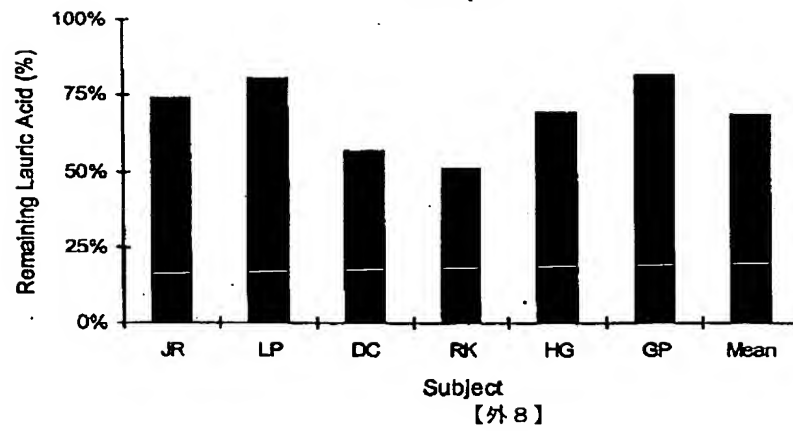
30 【外7】



Graphic 4

Remaining Oleic Acid  
Example 3

Graphic 5

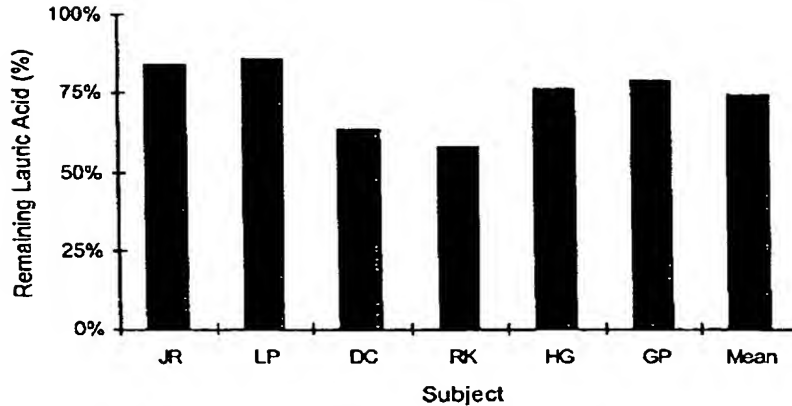
Remaining Lauric Acid  
Example 1

【0149】

【外8】

Graphic 6

### Remaining Lauric Acid Example 2



【0150】試験管内及び生体内の結果は、オレイン酸とラウリン酸が付着性マトリックスからの異なる放出を有することを証明する。

【0151】ラウリン酸は速い放出を有し、オレイン酸は遅い放出を有する。両方とも良好な浸透増強剤であるため、この違いを貼薬設計または処方に用いることができる。ラウリン酸の早期の増強効果とオレイン酸の遅い時期の増強効果を組み合わせて、経皮性デバイスの適用時間を通して薬剤の持続した浸透プロファイルを作る。

【0152】（試験管内薬剤放出研究）これらの研究を行うために、U. S. Pharmacopeia 23 (1995) のディスク

上ハドル（器具5）を用いる。

【0153】器具5は、基本的に  $32 \pm 0.5$  °C に保たれた水浴を伴う器具2（パドル法）同じ分離装置である。経皮性貼薬を放出側を上にして、貼薬がパドルブレードの底に平行にかつ  $25 \pm 5$  mm の間隔をとるように、ディスク部品によりフラスコの底に保持される不活性材料のスクリーンに付ける（図1）。

【0154】以下の表及びグラフは、試験管内薬剤放出結果を示す。

【0155】

【外9】

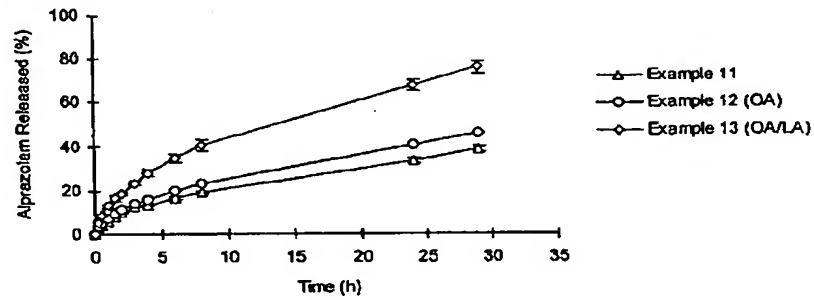
Table IV

Time (h)	Alprazolam released (%)					
	Example 11		Example 12 (OA)		Example 13 (OA/LA)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0.25	2.82	0.02	3.28	0.30	5.62	0.36
0.5	4.28	0.04	5.12	0.22	8.84	0.64
1	6.24	0.18	7.37	0.09	12.95	0.81
1.5	7.97	0.05	9.39	0.16	16.49	1.08
2	10.22	0.22	11.08	0.18	18.58	0.87
3	12.61	0.20	13.88	0.60	23.37	0.98
4	13.43	0.36	16.00	0.12	28.01	1.51
6	16.47	0.45	19.76	0.20	34.54	2.13
8	19.32	0.64	23.16	0.23	40.61	2.47
24	33.11	1.43	40.42	0.31	67.55	2.80
29	38.49	1.11	45.96	0.48	76.05	2.91

OA: Oleic Acid  
LA: Lauric Acid

Graphic 7

Alprazolam Released (%)  
(Dissolution Test)



【0156】

【外10】

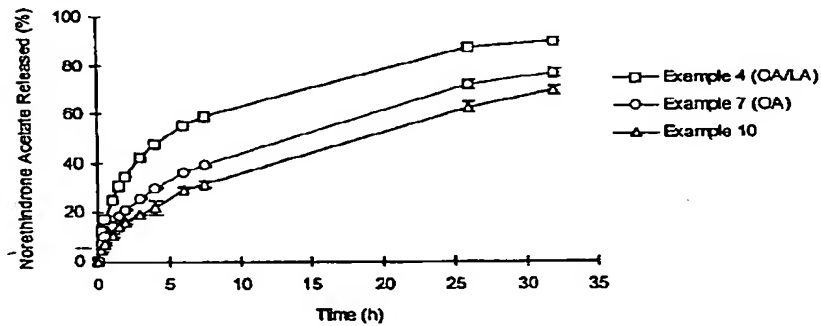
Table V

Time (h)	Norethindrone Acetate released (%)					
	Example 4 (OA/LA)		Example 7 (OA)		Example 10	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0.25	12.43	0.21	7.43	0.03	4.80	0.80
0.5	17.18	0.37	10.08	0.01	7.17	0.71
1	24.87	0.34	14.56	0.02	10.80	0.57
1.5	31.06	0.21	18.48	0.28	14.12	0.53
2	34.65	0.37	21.01	0.25	16.08	0.61
3	42.00	0.30	25.83	0.22	19.00	0.25
4	47.41	0.74	29.91	0.29	21.92	3.02
6	55.59	1.34	36.59	0.37	29.21	0.87
7.5	58.94	1.01	39.20	0.25	31.35	1.17
25	87.40	0.59	72.12	1.84	62.78	1.94
32	89.73	0.13	76.77	1.52	69.61	1.72

OA :Oleic Acid  
LA :Lauric Acid

Graphic 8

Norethindrone Acetate Released (%)  
(Dissolution Test)



【0157】

【外11】

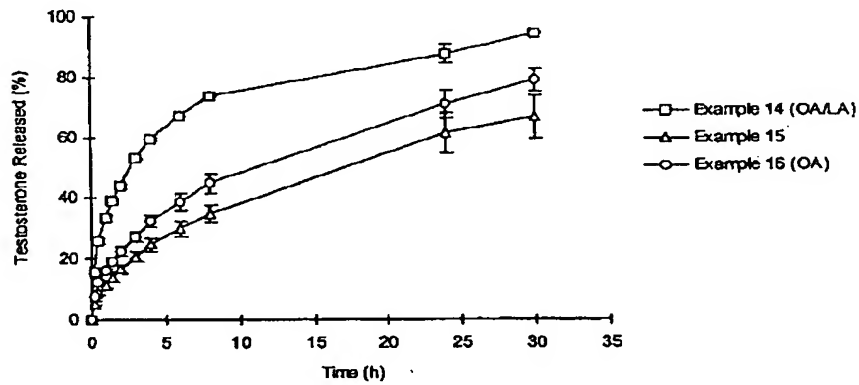
Table VI

Time (h)	Testosterone Released (%)					
	Example 14 (OA/LA)		Example 15		Example 16 (OA)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0.25	15.70	0.96	5.45	0.70	7.59	0.32
0.5	25.76	1.02	9.00	0.76	12.60	0.69
1	33.51	0.90	11.28	0.97	16.16	0.77
1.5	39.04	0.07	14.05	1.61	19.28	1.12
2	43.83	0.59	16.72	1.45	22.43	1.49
3	53.02	0.30	20.76	1.80	27.49	1.77
4	59.45	0.46	24.65	2.14	32.45	1.93
6	67.10	0.07	30.01	2.70	38.66	2.95
8	73.47	0.13	35.01	2.92	44.85	3.17
24	87.72	3.17	61.17	6.71	70.75	4.84
30	94.46	0.13	66.56	7.34	78.74	3.85

OA : Oleic Acid  
LA : Lauric Acid

Graphic 9

Testosterone Released (%)  
(Dissolution test)



【0158】

【外12】

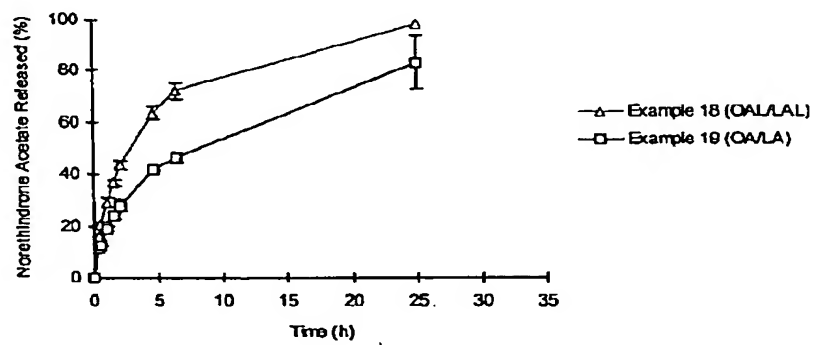
Table VII

Time (h)	Norethindrone Acetate released (%)			
	Example 18 (OAL/LAL)		Example 19 (OA/LA)	
	Mean	SD	Mean	SD
0.33	15.99	1.10	11.11	0.57
0.5	20.15	1.33	12.43	0.12
1	29.09	1.99	18.90	0.90
2	36.69	1.10	23.99	1.12
3	43.68	1.61	27.86	2.57
4.66	63.36	2.63	41.56	0.30
6.33	72.13	3.13	46.39	1.57
25	98.53	N.A.	83.09	10.41

OA : Oleic Acid  
 LA : Lauric Acid  
 OAL : Oleyl Alcohol  
 LAL : Lauryl Alcohol

Graphic 10

Norethindrone Acetate Released (%)  
 (Dissolution test)



【0159】

【外13】

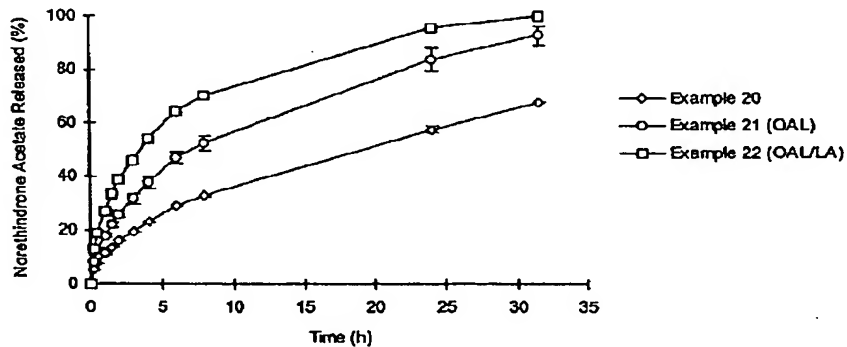
Table VIII

Time (h)	Norethindrone Acetate released (%)					
	Example 20		Example 21 (OAL)		Example 22 (LA/OAL)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0.25	5.20	0.02	6.30	0.34	12.82	0.25
0.5	7.73	0.00	12.69	0.82	18.83	0.33
1	11.22	0.27	18.04	0.83	27.25	0.39
1.5	13.74	0.05	22.19	1.15	33.49	0.43
2	16.04	0.07	26.00	1.31	38.68	0.49
3	19.45	0.10	31.64	1.68	46.10	0.49
4	23.31	0.13	37.84	2.03	53.89	0.51
6	29.11	0.09	47.00	2.17	64.26	0.40
8	32.70	0.10	52.68	2.60	70.34	0.73
24	57.43	1.39	83.88	4.21	95.51	0.00
31.5	67.69	0.29	92.94	3.50	100.19	0.11

LA :Lauric Acid  
OAL :Oleyl Alcohol

Graphic 11

Norethindrone Acetate Released (%)  
(Dissolution test)



【0160】この中に開示された全ての試験管内薬剤放出結果は、本発明の使用は付着性ポリマーマトリックスからの薬剤の放出を増加させることを明かに証明した。結果として、薬剤浸透速度の増加が期待される。

【0161】(試験管内薬剤浸透研究)更に、図2に機構を示した拡散室を用いて、モルモットの腹部の皮膚を通して試験管内薬剤浸透実験を行った。

【0162】8～16カ月の年齢の雌のモルモットの腹部の皮膚を、頸部転位に捧げる72時間前に髭剃りした。病変を示さない動物のみを用いた。十分な厚さの腹部の皮膚の部分を外科的に切除し、そして表面積1.77 sqcmを有する垂直拡散セルの区分の間に表皮を上にして乗せた。真皮層を35℃のドデシル硫酸ナトリウム(SDS)に接

触させたのに対し、先に例示した経皮性デバイスの与えられた表面を表皮層上に適用した。下位区画(レセプター相)中への薬剤の出現は、与えられた時間にサンプルを採取し、その後高パフォーマンス液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いて測定してモニターした。

【0163】試験管内薬剤浸透研究において、この中で特許請求した発明を用いた実施例は、いくつかの「良く知られた」従来の技術で広範に述べた浸透増強剤を用いた行った例と比較した。

【0164】以下の表及びグラフは、試験管内薬剤浸透結果を示す。

【0165】

【外14】



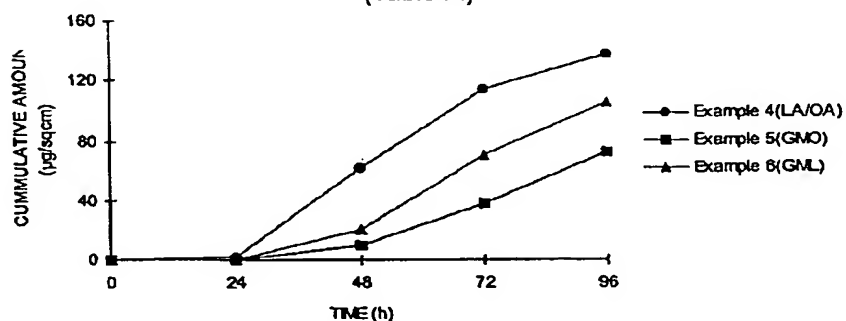
Table IX

Time (h)	Estradiol Permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )					
	Example 4(OA/LA)		Example 5(GMO)		Example 6(GML)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	2.26	1.14	0.00	0.00	0.42	0.42
48	61.70	21.26	9.90	3.86	20.79	8.76
72	114.73	14.11	38.13	18.73	71.03	25.23
96	138.16	13.36	72.5	21.15	105.28	24.76

OA :Oleic Acid  
 LA :Lauric Acid  
 GMO :Glycerol Mono Oleate  
 GML :Glycerol Mono Laurate

Graphic 12

In vitro permeation through guinea pig skin  
 Estradiol Permeated  
 (Table IX)



【0166】

【外15】

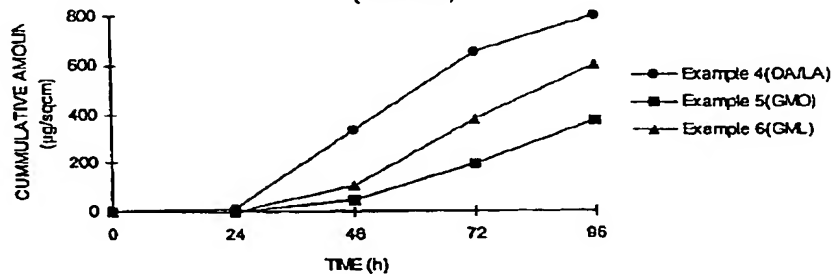
Table X

Time (h)	Norethindrone Acetate Permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )					
	Example 4(OA/LA)		Example 5(GMO)		Example 6(GML)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	11.97	6.71	1.92	0.68	2.27	0.97
48	340.59	105.37	47.97	27.80	106.69	48.29
72	653.70	77.61	196.29	113.42	376.90	145.26
96	797.15	73.95	373.71	127.73	597.64	150.44

OA :Oleic Acid  
 LA :Lauric Acid  
 GMO :Glycerol Mono Oleate  
 GML :Glycerol Mono Laurate

Graphic 13

In vitro permeation through guinea pig skin  
 Norethindrone Acetate Permeated  
 (Table X)



【0167】

【外16】

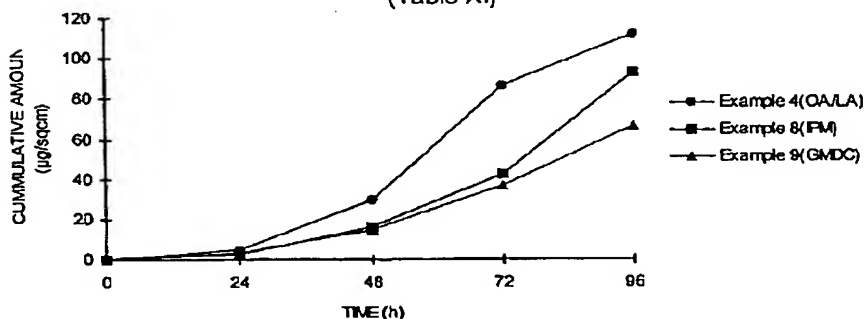
Table XI

Time (h)	Estradiol Permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )					
	Example 4(OA/LA)		Example 8(IPM)		Example 9(GMDC)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	5.00	0.99	3.11	1.23	3.23	0.60
48	30.10	8.54	16.17	3.52	14.86	5.37
72	86.35	28.18	42.27	5.05	36.83	11.97
96	111.96	29.11	92.74	14.95	66.93	12.81

OA : Oleic Acid  
 LA : Lauric Acid  
 IPM : Isopropyl Myristate  
 GMDC : Glycerol mono di Caprylate

Graphic 14

In vitro permeation through guinea pig skin  
 Estradiol Permeated  
 (Table XI)



【0168】

【外17】

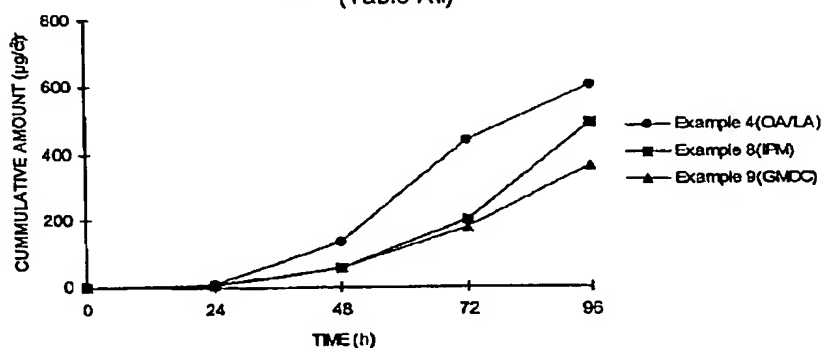
Table XII

Time (h)	Norethindrone Acetate Permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )					
	Example 4(OA/LA)		Example 8(IPM)		Example 9(GMDC)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	8.63	1.13	5.60	2.22	8.02	0.91
48	134.64	58.32	54.84	19.63	55.17	23.76
72	439.83	180.61	200.08	18.44	177.48	66.82
96	607.17	175.95	491.54	86.19	363.03	71.53

OA : Oleic Acid  
 LA : Lauric Acid  
 IPM : Isopropyl Myristate  
 GMDC : Glycerol mono di Caprylate

Graphic 15

In vitro permeation through guinea pig skin  
 Norethindrone Acetate Permeated  
 (Table XII)



【0169】

【外18】

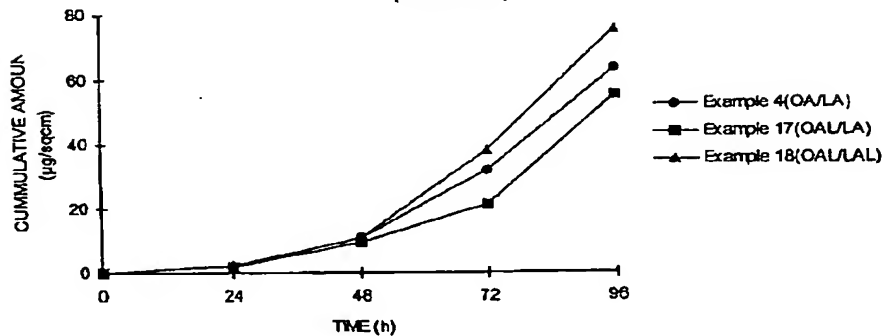
Table XIII

Time (h)	Estradiol Permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )					
	Example 4(OA/LA)		Example 17(OAL/LA)		Example 18(OAL/LAL)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	1.99	0.29	1.95	0.23	2.09	0.47
48	11.00	0.95	9.29	1.19	10.88	1.82
72	31.72	5.29	21.31	1.75	38.32	7.82
96	63.44	5.93	55.20	11.32	75.61	12.96

OA :Oleic Acid  
 LA :Lauric Acid  
 OAL :Oleyl Alcohol  
 LAL :Lauryl Alcohol

Graphic 16

In vitro permeation through guinea pig skin  
 Estradiol Permeated  
 (Table XIII)



【0170】

【外19】

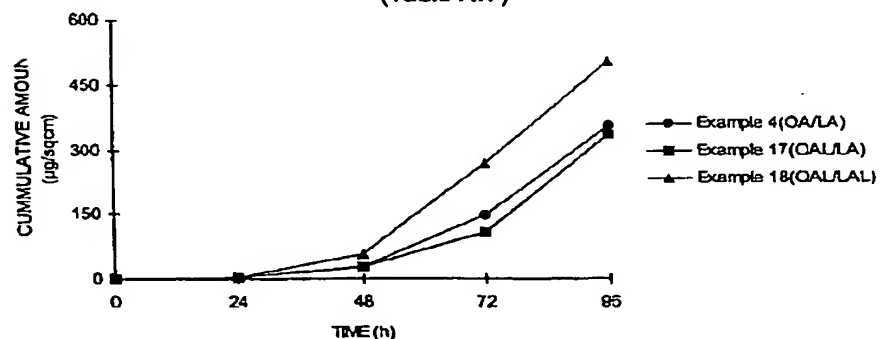
Table XIV

Time (h)	Norethindrone Acetate Permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )					
	Example 4(OA/LA)		Example 17(OAL/LA)		Example 18(OAL/LAL)	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	4.36	0.51	3.47	0.66	4.83	1.15
48	26.46	2.38	27.61	7.46	55.57	17.19
72	147.06	42.39	105.65	20.13	269.82	53.54
96	356.28	44.00	335.28	104.27	501.16	68.48

OA :Oleic Acid  
 LA :Lauric Acid  
 OAL :Oleyl Alcohol  
 LAL :Lauryl Alcohol

Graphic 17

In vitro permeation through guinea pig skin  
 Norethindrone Acetate Permeated  
 (Table XIV)



【0171】

50 【外20】

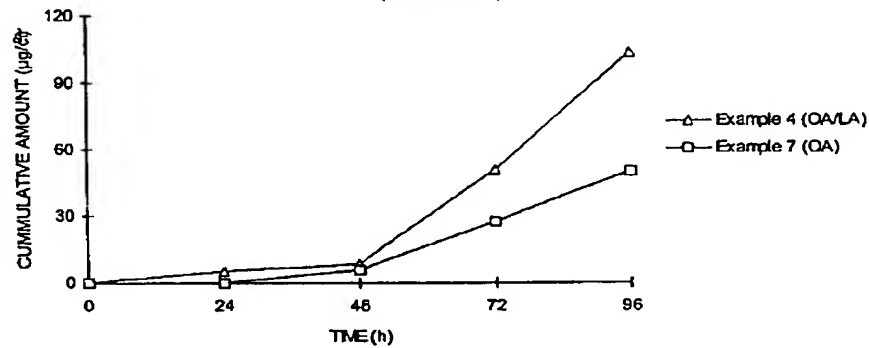
Table XV

Time (h)	Estradiol permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )			
	Example 4 (OA/LA)		Example 7 (OA)	
	Mean	SD	Mean	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00
24	5.25	0.43	0.00	0.00
48	8.19	0.87	6.07	1.30
72	51.12	8.16	27.60	4.27
96	104.01	8.91	50.53	5.30

OA : Oleic Acid  
LA : Lauric Acid

Graphic 18

In vitro permeation through guinea pig skin  
Estradiol Permeated  
(Table XV)



[ 0 1 7 2 ]

【外 2 1】

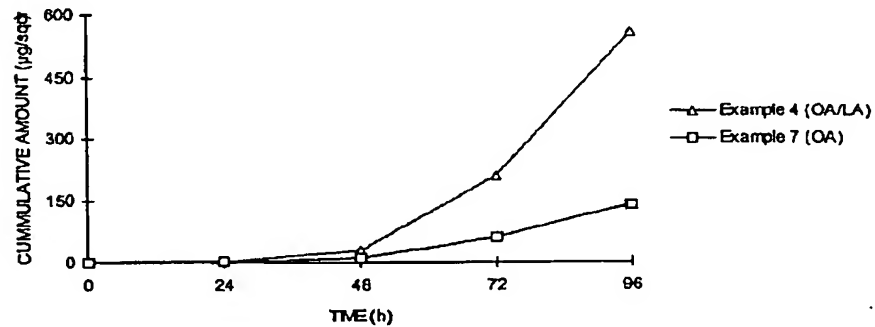
Table XVI

Time (h)	Norethindrone Acetate permeated ( $\mu\text{g}/\text{sqcm}$ )			
	Example 4 (OA/LA)		Example 7 (OA)	
	Mean	SD	Mean	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00
24	4.49	0.36	1.98	0.18
48	27.62	7.91	9.80	0.25
72	207.67	56.51	59.07	25.06
96	558.56	53.14	139.29	45.50

OA : Oleic Acid  
LA : Lauric Acid

Graphic 19

In vitro permeation through guinea pig skin  
Norethindrone Acetate Permeated  
(Table XVI)



【0173】

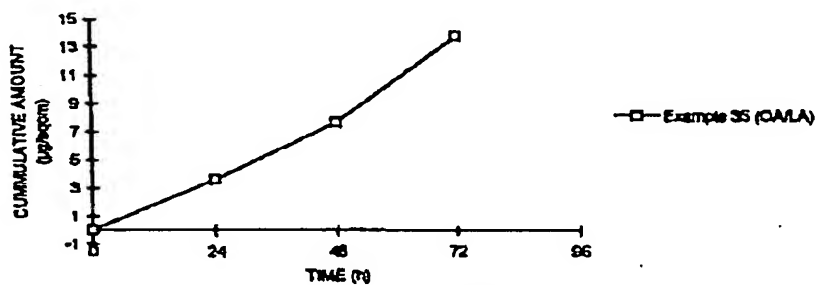
【外22】

Table XVII

Time (h)	Example 35 (OALA)		Example 36 (OALA)		Example 37 (OALA)	
	Levonorgestrel		Alprazolam		Testosterone	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	3.07	0.69	49.84	17.18	18.90	6.05
48	7.71	1.62	287.07	23.44	41.21	9.78
72	13.69	2.61	496.17	42.50	73.34	16.82
96	—	—	631.83	26.17	109.82	20.17

Graphic 20

In vitro permeation through guinea pig skin  
Levonorgestrel Permeated  
(Table XVII)

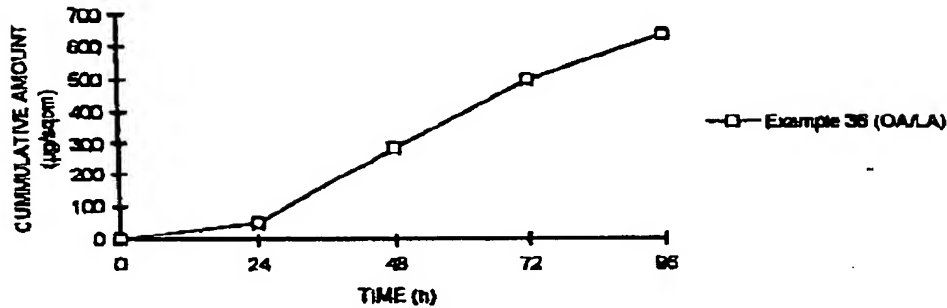


【0174】

【外23】

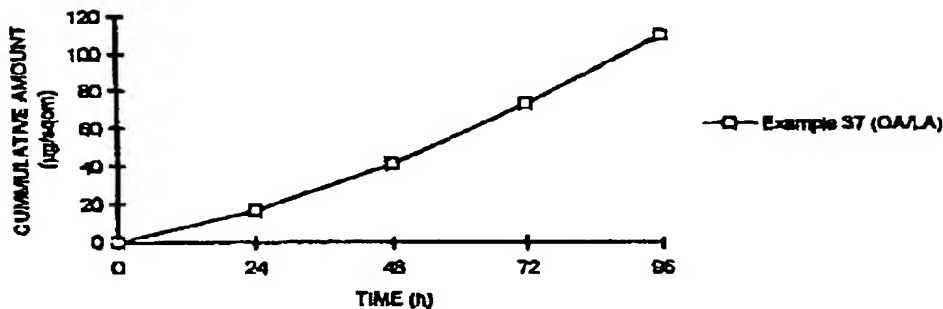
Graphic 21

In vitro permeation through guinea pig skin  
Alprazolam Permeated  
(Table XVII)



Graphic 22

In vitro permeation through guinea pig skin  
Testosterone Permeated  
(Table XVII)



【0175】（人間着装試験）研究の目的は、結合改良剤の挙動と働きを証明するためにいくつかのプロトタイプ of 付着特性を評価することにある。

【0176】これらの特性を確定する試験管内の異なる方法がある。しかしながら、人間の皮膚に実際に適用においては、これらの特性をいかなる関連または外挿を作ることはいかなる。

【0177】主な感圧付着剤 (PSA) 特性の評価には、剥れ付着性、粘着性及び剪断力（結合性）の3つの基本的な特性がある。

【0178】各々の適用には、1つの特性の改良は、あり得る破壊または悪化に対して注意深くバランスさせなくてはならないことを勘定に入れて、これらの特性の異なる組み合わせが必要である。

【0179】先術したように、PSA に増強剤を添加するとPSA は可塑化し、剪断力が低下する。剪断抵抗の減少は、皮膚上の付着剤の残痕、装着している間の貼薬の縁

捲れ、または付着性の損失をもたらす。適切な付着物性の維持は、長期間の適用には特に重要である。

【0180】部分的耐性はもちろん付着性パーフォーマンスを、11人のボランティアに各々の貼薬を3日間の1回適用の後試験した。各々のボランティアをいずれの24時間も観察した。各々の処方について、以下の評価を11人のボランティアに対して行った。

【0181】

付着特性：

- 一付着性
- 一縁付着残痕（貼薬の使用間）
- 一貼薬除去後の付着剤移転

皮膚耐性：

- 一紅斑
- 一浮腫
- 一そう痒症

【0182】「付着特性」において、全ての特性（結合性、付着性及び粘着性）の一切の挙動を評価した。結合性は裂けることに抵抗する能力であり、従って良好な結合性はクリーンな除去（貼剤除去後の付着剤の移転がないこと）に必要である。低温流れ、付着性及び粘着性

は、貼薬の使用の間の付着性及び縁付着剤残痕を考慮して、特に評価した。

【0183】「皮膚耐性」については、紅斑、浮腫及びそう痒症で特に評価した。

【0184】得られた結果は、表XVIII 及び表XIX に記

載した。貼薬を72時間使用した後のボランティアの平均値を各表に含めた。

【0185】[表XVIII: 付着性試験結果]

【0186】

【外24】

Batch N°	Composition (%)			Adhesion*	Edge Adhesive Residue**	Adhesive Transfer (Removal)***
	PSA	Ethyl Cellulose	Foral 105 E			
Pbo. 03	63.62	—	12.0	90 %	3	20 %
Pbo. 16	63.45	0.5	12.0	100 %	2	20 %
Pbo. 17	61.72	2.5	12.0	100 %	2	10 %
Pbo. 12	54.00	10.0	12.0	100 %	0	0 %
Pbo. 10	53.09	—	24.0	90 %	3	30 %
Pbo. 19	52.93	0.5	24.0	100 %	2	20 %
Pbo. 13	46.97	5.0	24.0	95 %	1	10 %
Pbo. 09	43.09	10.0	24.0	100 %	1	0 %
Pbo. 11	75.35	—	—	0 %	—	—
Pbo. 08	65.86	10.0	—	85 %	0	0 %

【0187】全てのバッチは酸化防止剤としてBHT 及び 20 た。  
BHA (0.03 % / 0.04 %), オレイン酸12 %及びラウリン酸12 %を含む。

【0188】全てのバッチでPSA はDuro Tak 87-2852。

【0189】\* 付着性は、貼薬の使用の間の皮膚へ付着した貼薬の表面により、0~100 %で点数をつけた。

【0190】\*\*縁付着残痕は、貼薬の使用の間の皮膚上に残された縁痕跡の幅(量)により0~4 で点数をつけ

【0191】\*\*\* 付着剤移転(除去)は、付着剤の貼薬上のその通常の位置から貼薬を貼りつけた表面への移転、または除去の間の移転に関する。

【0192】[表XIX: 皮膚反応試験]

【0193】

【外25】

Table XIX: Skin reaction test results

Batch N°	Composition (%)			Erythema	Edema	Pruritus
	PSA	Ethyl Cellulose	Foral 105 E			
Pbo. 3	63.62	—	12.0	0	0	0
Pbo. 16	63.45	0.5	12.0	0	0	0
Pbo. 17	61.72	2.5	12.0	2	0	0
Pbo. 12	54.00	10.0	12.0	0	0	0
Pbo. 10	53.09	—	24.0	0	0	0
Pbo. 19	52.93	0.5	24.0	0	0	0
Pbo. 13	46.97	5.0	24.0	0	0	0
Pbo. 9	43.09	10.0	24.0	0	0	1
Pbo. 11	75.35	—	—	—	—	—
Pbo. 8	65.86	10.0	—	0	0	1

【0194】全てのバッチは酸化防止剤としてBHT 及び BHA (0.03 % / 0.04 %), オレイン酸12 %及びラウリン酸12 %を含む。

【0195】全てのバッチでPSA はDuro Tak 87-2852。

【0196】観察は、貼薬を除去後直ちに行った。

【0197】紅斑、浮腫及びそう痒症 0~4 で点数をつけた。0は反応無しを意味し、4 は過酷な反応を意味する。全ての場合に、4 は研究の取り止めを意味する。 50

【0198】(閉経期後の女性における17 $\beta$ -エストラジオール及び酢酸ノレチンドロンの生体利用性)

エストラジオール及び酢酸ノレチンドロンを含有する経皮性貼薬処方により達成された該活性剤の浸透速度は、12人の閉経期後の女性において、表皮区域上に40 sqcmの貼薬を適用し 7日後に除去してエストラジオール及び酢酸ノレチンドロンの血清レベルを測定することによって評価した。エスタジェスト(Estragel) TTS<sup>®</sup>は好ま



しい生産物である。エスタジェストTTS<sup>R</sup>は、3または4日用の商業的に有用な組み合わせ貼薬である。1つの貼薬は処置の初めに適用し、4日目に除去し、2つ目の貼薬は腹部の異なる域に適用し、3日後に除去して7日の処置を完成する。

【0199】研究は、解放性表示で(open label)、無作為に、二元交差で、比較生体利用性で、12人の健康な閉経期後の女性に行った。洗い出し期間は1カ月であった。

【0200】静脈血サンプルを適用に先立って(基準値)直ちに、また組み合わせ貼薬(Combination Patch)

またはエストラジェストTTS<sup>R</sup>を適用後、8、24、48、72、96、120、144、168、192 時間に集めた。

【0201】分析評価法: エストラジオール及びノレチンドロン血清レベルを放射免疫定量(RIA)法を用いて評価した。

【0202】表XX及びXXI 及びグラフ23及び24に得られた結果を示す。

【0203】生体利用性研究結果

【0204】

【外26】

Table XX  
Serum levels of Estradiol (pg/ml)

Time (h)	0	8	24	48	72	96	120	144	168	192
Mean	16	38	54	61	55	55	51	46	47	20
SEM	2	6	5	5	5	6	6	4	6	2

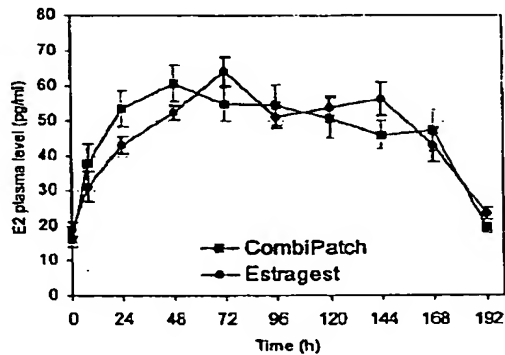
【0205】

【外27】

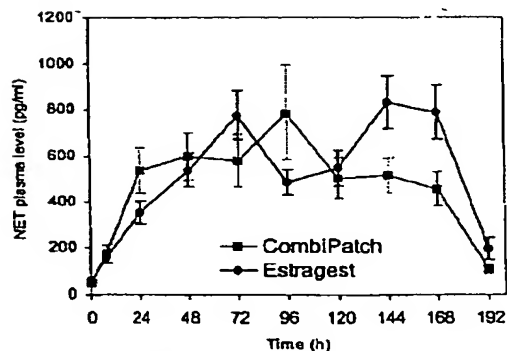
Table XXI  
Serum levels of Norethindrone (pg/ml)

Time (h)	0	8	24	48	72	96	120	144	168	192
Mean	53	180	536	601	578	788	504	516	457	110
SEM	1	33	99	104	114	204	91	78	74	21

Graphic 23: Serum Levels of Estradiol



Graphic 24: Serum Levels of Norethindrone



【0206】エストラジオールレベルの定常状態は、我々の組み合わせ貼剤(Combination Patch)では8時間から達成するのに対し、エスタジェスト(Estragel) TTS<sup>R</sup>ではエストラジオール血清濃度がプラトーになるのは48時間であり、またそれは両方の場合で168時間まで維持する。

【0207】定常状態の間の平均エストラジオール血清濃度は、我々の組み合わせ貼剤及びエスタジェストTTS<sup>R</sup>でそれぞれ50及び53 pg/mlである。

【0208】ノレチンドロンの定常状態は、我々の組み合わせ貼剤では24時間から達成する(24～168時間)のに対し、エスタジェストTTS<sup>R</sup>の処置では定常状態に48時間で達成し、168時間の処置までである。

【0209】定常状態の間の平均ノレチンドロン血清濃度は、我々の組み合わせ貼剤及びエスタジェストTTS<sup>R</sup>でそれぞれ569及び663 pg/mlである。

【0210】このように、我々の貼薬処方は、特許請求した増強組み合わせの効果により、活性剤の速くかつ持続した経皮性受け渡しをを提供することが明白に観察される。

【0211】この中に特許請求した本発明の手段により、試験管内薬剤浸透結果は、より高くかつ持続した薬剤浸透速度が達成されることを証明した。

【0212】先に試験管内及び生体内放出研究で主張したように、鎖長の異なる脂肪酸または脂肪酸アルコールにより証明されたこの中の異なる放出挙動は、安心した薬剤浸透速度を伴う単一層の経皮性システムの設計と処方を許す。更に、人間への装着試験結果は、付着性パフォーマンスの一般的な改良、また特にエチルセルロースの含有量の増加した貼薬において結合力の改良の証拠を示す。それは、貼薬除去後の付着剤の転移の減少、及び貼薬の使用の間及び除去後の皮膚上への緑残痕の置

き去りの減少により証明される。また、どのような場合でも、重要な紅斑、浮腫及び痒症は観察されなかった（良好な耐性）。結論として、エチルセルロースのようなセルロース誘導体及び粘着性樹脂の添加は、付着特性の良好なパフォーマンスの改良及び回復できることが発見された。

【0213】更に、生体利用性研究の結果は、我々が特許請求した処方が長期間経皮性経路で薬剤を投与するのに有用であることを証明する試験管内薬剤浸透結果を確

実にする。

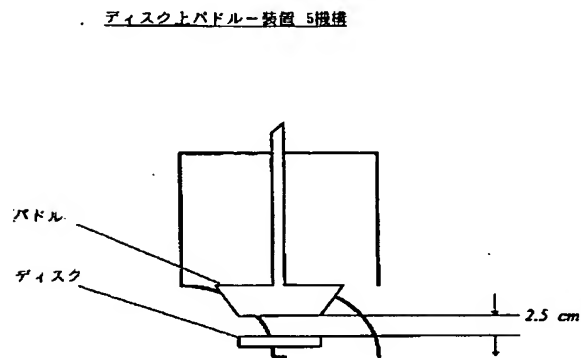
【0214】従って、この中で特許請求した本発明は、結合改良剤の添加の手段により、我々の増強処方及び良好な付着特性の効力により、7日間までの時間のより長い期間を通して薬剤の持続しかつ管理された血清レベルを達成するのに用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】パドル上ディスクー器具5 機構。

【図2】拡散室機構。

【図1】



【図2】

